

Aus der Urologischen Klinik der
Johannes Gutenberg - Universität Mainz

Wertigkeit des
Carcinoembryonalen Antigens
in Plasma und Urin bei
intestinalen Harnableitungen

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg - Universität in Mainz dem
Fachbereich Medizin vorgelegt

von Daniela Axt
6500 Mainz

Mainz, ~~1982~~ 1985

Aus der Urologischen Klinik der
Johannes Gutenberg - Universität Mainz

Wertigkeit des
Carcinoembryonalen Antigens
in Plasma und Urin bei
intestinalen Harnableitungen

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg - Universität in Mainz dem
Fachbereich Medizin vorgelegt

von Daniela Axt
6500 Mainz

Mainz, 1982

Dekan: Prof.Dr.med.J.Michaelis

1.Gutachter: Prof.Dr.Klippel

2.Gutachter: Prof.Dr.Hohenfellner

Tag der Promotion: 08.05.1985

Meinen Großeltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1 - 2
II. Allgemeines zum CEA	
II.1. Vorstellung des Antigens	3 - 5
II.2. Veränderung der Stellung des CEA als Tumormarker seit Gold et al.	5 - 6
II.3. CEA-erhöhungen bei benignen und malignen Erkrankungen	6 -12
II.4. Stellenwert des CEA bei urologischen Erkrankungen	12 -16
II.5. Genauere Abgrenzung des CEA und aktuelle Stellung	16 -19
III. Patientengut und Material	20 -29
IV. Methodik	
IV.1. CEA-bestimmungsmethoden und Abgrenzung des angewandten Testes von ersteren	30 -34
IV.2. Durchführung des CEA-EIA-Testes für CEA von Abbott in unserem Labor	35 -41
V. Resultate	
V.1. I.Patientenkollektiv mit Harnableitung aus Tumoranamnese	42 -64
V.2. II.Patientenkollektiv mit Harnableitung aus nicht-Tumor-Anamnese	65 -76
VI. Diskussion	77 -86
VII. Schlußfolgerung	86 -87
VIII. Literaturverzeichnis	88 -99
IX. Verzeichnis der Abbildungen	100 -101



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554414_0012

I. Einleitung

Das zunächst als für Adenocarcinome des colorectalen Bereiches spezifisch geltende CEA wurde durch Nachweis bei anderen,extragastrointestinalen Tumoren(Moore, 1972⁵⁹) und bei benignen Veränderungen sowie durch seine physiologische Präsenz in normaler Colon-und Bronchialmukosa in quantitativ geringerer Menge als im entsprechenden Carcinom in seinem Verwendungsbereich ausgedehnt. Seit Guinan und Turner,1972, fand es auch in der Diagnostik urologischer Tumoren,insbesondere des Blasenkarzinoms Verwendung.

Da angenommen wird,das CEA im Plasma sei mit dem Glykoproteid im Urin nicht identisch,wurden auch vermehrt CEA-bestimmungen im Urin zur Diagnostik von Tumoren der harnableitenden Wege vorgenommen.

Aufgrund der Erkenntnisse der letzten Jahre hinsichtlich der Unspezifität des Antigens bezüglich Organ und Tumor sowie Nachweis seines physiologischen Vorkommens im Gesunden wurde das CEA in Plasma und Urin in seiner absoluten Aussagekraft abgeschwächt.Seither wird das CEA eher zur postoperativen Tumornachkontrolle als zum Screening der 'gesunden' Population verwendet, bei der ohnehin mehr als 10% falsch positive Ergebnisse im Plasma z.B. durch Rauchen und im Urin durch Harnwegsinfektionen und Cervikalmucoproteine vorliegen.

Zum anderen werden CEA-erhöhungen z.T. erst bei relativ großer Tumormasse manifest(Dhar et al,1972¹⁹ a+b,Lo Gerfo et al,1972²⁰),was eine Frühdiagnostik erschwert.

Zur postoperativen Nachkontrolle bzw. zur Kontrolle der Effektivität einer cytostatischen Instillations-/Radiotherapie wurde die CEA-bestimmung in Plasma und Urin routinemäßig bei allen Patienten unserer Studie durchgeführt.

Bei normalem CEA-spiegel im Plasma führten gleichzeitig mäßig bis extrem erhöhte Werte im Urin zur Annahme, der Patient habe ein bislang unentdecktes Rezidiv; die so ausgedehnte Tumorsuche brachte für einige Patienten erhebliche Belastungen,jedoch keinen Tumornachweis.

Zudem berichteten auch andere Autoren (Guinan et al, 1974⁴²) von CEA-erhöhungen im Urin bei künstlichen Harnableitungen unter Verwendung von Darmsegmenten.

Da eine Biopsie aus dem Ileum-/Colonconduit bzw. dem HDI zum Nachweis der Mukosa als CEA-quelle bei unseren Patienten nicht in Frage kam, unternimmt diese Studie den Versuch, anhand eines Vergleichskollektives die Wertigkeit des CEA im Urin bei Harnableitungen zu hinterfragen.

Das Vergleichskollektiv besteht aus Patienten meist jugendlichen Alters, die eine Harnableitung aufgrund einer neurogenen Blasenlähmung, also aus nicht-tumöröser Ursache erhielten.

Zusätzlich zur üblichen Tumornachuntersuchung wurden alle Patienten beider Kollektive allgemein-körperlich untersucht, und ihre CEA-spiegel in Plasma und Urin verglichen. Daneben wurden, soweit möglich, andere, anerkannte und potentiell CEA-wirksame Parameter in ihrem Einfluß auf den aktuellen CEA-spiegel in Plasma und Urin überprüft.

Die Studie unternimmt weiterhin den Versuch, die Wertigkeit des CEA durch Darstellung seines physikochemischen, biologischen und funktionellen Verhaltens zu hinterfragen und eine mögliche Hypothese für die CEA-erhöhungen in Plasma und Urin zu bedenken.

II. Allgemeines zum CEA

II.1. Vorstellung des Antigens

In ihren initialen Studien führten Gold et al^{1,2,4-6} Immunisierungen von Kaninchen mit salinischen Extrakten primärer Colonicarcinome durch, wobei ein Antiserum gefunden wurde, das in der Lage war, das primär gewonnene Donorextrakt sowie Mukosa des fetalen Gastrointestinaltraktes zu präzipitieren.

Daraus erfolgte die Namensgebung:

C A R C I N O - E M B R Y O N A L E S Antigen

Gold und Mitarbeiter konnten das gefundene Antigen wie folgt charakterisieren:

- CEA ist ein Glykoprotein, das spezifisch für Adenocarcinome des Gastrointestinaltraktes, d.h. spezifisch für Tumoren des ektodermalen Systems und auch in embryonalen / fetalen Geweben nachweisbar ist (GI, Leber, Pankreas).
- Das Antigen ist in keiner Weise mit bakteriellen oder fibrinösen Ablagerungen verknüpft (Ausschaltung von Isoantigenen).
- Das Antigen steigt in seinem Gehalt von oral nach aboral zu; dabei sind Carcinome des Mundbodens, die aus ektodermalem Epithel des Gastrointestinaltraktes derivieren, frei von CEA-Produkten.
- Bei graviden Frauen sind Antikörper vom IgM-Typ gegen CEA vorhanden, die durch über die Plazenta eingeschwenntes CEA-haltiges Material mit Kontakt zum Immunsystem gebildet, jedoch nicht von IgG-Antikörpern gefolgt werden. Die Antikörper gegen CEA passieren infolge ihres hohen MG nicht die Plazenta, materielles Gewebe wird wegen des fehlenden CEA-haltigen Materials nicht angegriffen.

Zur Produktion des CEA postulierten Gold et al:

- CEA wird erst ab einem gewissen Ent-Differenzierungsgrad vom Tumor produziert,
- sein Wiederauftreten nach der ursprünglichen, fetalen Produktion wird mit Hilfe des Jacob-Monod-Modelles der De-Repression der Antigenproduktion erklärt:

* Fetale Produktion *Einstellung der Synthese im Verlauf der Differenzierung der omnipotenten Zellen mit postnataler Unterdrückung der CEA-synthese (" ruhende Fähigkeit") * bei Entdifferenzierung Wiedereröffnung des Syntheseweges * .

Gold und Krupey³ berichteten 1967 über die Zusammensetzung des Antigens aus dem Adenocarcinom eines Patienten; dabei wurden die Aminosäuren im qualitativen Verhältnis zu Tyrosin =1 erfaßt:

Tyrosin	= 1,0	Gln	= 0,3
Lysin	= 0,8	Glycin	= 0,3
Asp	= 0,3	Alanin	= 0,3
Serin	= 0,3	Threonin	= 0,25

Mit dem von Thomson et al 1969⁷entworfenen Test wurden die Goldschen Ergebnisse durch den Nachweis von CEA in 97% der Fälle von Colonicarcinom bestätigt.

Gold et al⁸versuchten, CEA nicht nur zur Diagnostik, sondern auch als mögliche Therapie heranzuziehen: sie berichteten von IgM-Antikörpern gegen CEA(RI-Elektrophorese) in 70% der Patienten, bei denen der Tumor noch nicht gestreut hatte (bei Metastasierung sollen die Antikörper aufgebraucht werden und eine immunologische Paralyse bewirken) .

Die Lokalisation des CEA an der Tumoroberfläche ("peripheres Membranglykoproteid") wurde,

- a) als positiv für die Ausbildung einer Immunantwort,
- b) als Effekt einer Antikörperadsorption an CEA gedeutet.

Die Möglichkeit der Immunisierung des Patienten gegen sein Carcinom durch Antikörper gegen CEA wurde erörtert.

Gold et al zogen als Fazit:

- * die Entdeckung eines tumor- und organspezifischen Markers,
- * eines sensitiven Glykoproteids, mit dessen Auftreten im Plasma die Entwicklung eines entodermal-derivierten Adenocarcinoms positiv korreliert,
- * das die Möglichkeit einer Immuntherapie mit Antikörpern gegen patienteneigenes CEA bieten könnte.

II.2. Veränderung der Stellung des CEA als Tumormarker seit Gold et al

Nach den anfänglich optimistischen Erwartungen von Gold et al erfuhr die Euphorie über den CEA-Test in den letzten 10 Jahren durch die nachstehend aufgeführten Ergebnisse eine deutliche Abschwächung, bzw. mußte die Frage gestellt werden, inwieweit dem CEA in der Tumordiagnostik überhaupt eine Rolle zukommt.

Aufgrund des Auftretens von CEA in vielen benignen Erkrankungen (II.3.) sowie in gesundem Gewebe/Körperflüssigkeiten, was sicherlich durch die verfeinerten Nachweismethoden möglich wurde, schien das Antigen ungeeignet zu sein, hinreichend sicher zwischen malignen und benignen Prozessen zu differenzieren.

So ist beispielsweise der Anteil der durch CEA erfaßten Colonicarcinomfrühstadien (Dukes A) von ursprünglich 97% (Thomson, 1969) auf bis zu 38% (Lo Gerfo et al⁹) herabgesunken, Werte, die auch bei entzündlichen Darmerkrankungen wie bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa erreicht werden.

Die CEA-positiven Anteile der jeweiligen Krankheitsgruppen werden zwar von den diversen Autoren verschieden hoch angesetzt, was durch den Nachteil bedingt sein mag, daß das CEA bis dato nur immunologisch vergleichbar ist, und keine einheitlichen Nachweismethoden verwendet werden, so daß über Identität der diversen Antigene berechnete Zweifel bestehen;

Einigkeit besteht jedoch darin, daß CEA bei den verschiedensten Krankheitszuständen in Plasma, Urin und anderen Körperflüssigkeiten erhöht sein kann.

Die dem CEA aktuell zugeschriebene Rolle liegt in der Kontrolle des Therapieerfolges bzw. in der Überwachung des nunmehr tumorfreien Patienten nach primärer Behandlung eines ehemals CEA-aktiven Malignoms.

Dabei ist im individuellen Fall weniger der absolute Wert von Bedeutung als vielmehr die Sequenz von CEA-Werten, die von einigen Autoren zur frühzeitigen Diagnostik von Rezidiven mit einer Latenzzeit von 1 - 29 Monaten bei

verschiedenen Neoplasien vom ersten Wiederanstieg des CEA bis zur klinischen Manifestation des Rezidivs empfohlen wird:

* Staab et al ¹⁰	: bis zu 10 Monaten Latenzzeit	
* Khoo et al ¹¹	: 10,7 Wochen i. Mittel	"
* v. Nagell et al ¹²	: 1 - 6 Monate	"
* Mach et al ¹³	: 2 - 26 Monate	"
* Sorokin et al ¹⁴	: bis zu 29 Monaten	"

Mehrere Autoren glauben, daß langsam ansteigende CEA-werte postoperativ eher für einen lokal rezidivierenden Prozeß, schnell steigende, bis zu extremen Werten kletternde CEA-spiegel für eine Einbeziehung der Leber in den Metastasierungsprozeß sprechen, besonders bei gleichzeitig vorliegendem posthepatischen Ikterus mit Ausscheidungsstörung des CEA.

II.3. CEA-erhöhungen bei verschiedenen benignen und malignen Veränderungen (eigene Sammelstatistik aus der entsprechenden Literatur)

Autor	Tumor	Stadium	Anteil an CEA + in %
-------	-------	---------	----------------------

- MALIGNNE PROZESSE GASTROINTESTINALTRAKT -

Gold, Thomson ⁷	colorect. CA	alle	97%
Moore et al ¹⁶	"	"	91%
Lo Gerfo et al ¹⁷	"	"	86%
Reynoso et al ¹⁸	"	"	83%
Ziegenbein ²⁴	"	"	80%
Dhar, Zamcheck et al ^{19a+b}	"	"	72%
Lehmann (Sammelstat.) ²²	"	"	70%

- bei Erfassung ausschließlich der Frühstadien: 59% (¹⁹a+b)

- bei Erfassung ausschließlich der Spätstadien (Filiae): 96% (¹⁹a+b)

Lo Gerfo et al ²⁰	colorect. CA	Dukes A	38%
"	"	Dukes B	60%
"	"	Dukes C	75%
"	"	Dukes D (Filiae)	85%
Laurence et al ²¹	colorect. CA	Dukes A	44%
"	"	Dukes B	60%
"	"	Dukes C	76%
"	"	Dukes D (Filiae)	100%

Autor	Tumor	Stadium	Anteil CEA+ in %
- BENIGNE PROZESSE GASTROINTESTINALTRAKT -			
Ziegenbein ²⁴	Adenome-Colon	-	50%
Burtin et al ²⁶	27 "	-	CEA positiv
Burtin, v. Kleist et al	"	-	CEA positiv
Doos et al ⁴⁴	"	-	CEA positiv
Drewinko et al ²⁵	"	villös	44%
		tubulär	19%
		villotubulär	7-10%
Lo Gerfo et al ¹⁷	"	-	CEA negativ bei 99%
Falberg et al ²⁹	heredit. colo- rectale Adeno- matosis	-	

			CEA positiv
Lo Gerfo et al ¹⁷	Colitis ulcerosa	-	32%
Kleinmann et al ³⁰	Colitis ulcerosa	-	13%
	Morbus Crohn	-	13%
Moore et al ³¹	Morbus Crohn	-	7%
Wight et al ³²	Colitis ulcerosa	-	30%
	Morbus Crohn	-	50%
Khoo et al ²³	Colitis ulcerosa	-	38%
Rule et al ³³	Colitis ulcerosa	-	42%
	Morbus Crohn	-	38%
Sooth et al ³⁴	Colitis ulcerosa	-	9%
	Morbus Crohn	-	22%
Dilawari et al ³⁵	Colitis ulcerosa	-	15%
Mitchell et al ³⁶	Colitis ulcerosa	-	18%
Gardner et al ³⁷	Colitis ulcerosa	-	37%
.38			
Kruis et al ³⁸	Morbus Crohn	-	50%
Laurence et al ²¹	Colitis ulcerosa	-	33%
Snyder und Miller ⁴⁰	Colitis ulcerosa	> 2 bd.	35%
	Morbus Crohn		
Thompson ⁴¹	Colitis ulcerosa	-	14%
	Morbus Crohn	-	19%

Burtin et al ²⁶	Hämorrhoidalmukosa	-	CEA positiv
----------------------------	--------------------	---	-------------

- NORMALE MUKOSA GASTROINTESTINALTRAKT -

Burtin, v. Kleist et al ²⁷	normale Mukosa	va. juvenile	CEA positiv
Lo Gerfo und Herter ³⁰	"		CEA positiv
Rogers et al ⁴³	"		CEA positiv
Rule et al ³³	"		CEA positiv
Egan et al ⁴⁴	"		CEA positiv
Rogalsky ⁴⁵	"		CEA positiv
Freed and Taylor ⁴⁶	"		CEA positiv
Rosai et al ⁴⁷	"		CEA positiv
Abeyounis and Milgrom ⁴⁸	"		CEA positiv
Gold, Freedman et al ^{5,6}	"		CEA negativ
Colligan et al ⁴⁹	"		CEA negativ
Crichlow et al ⁵⁰	"		CEA negativ
Dykes and King ⁵¹	"		CEA negativ

Autor	Tumor	Stadium	Anteil CEA+ in %
- IN GASTROINTESTINALEN SEKRETEN -			
Kupchik et al ⁵²	GI-Sekrete ,gesamt		CEA positiv
Go et al ⁵³	Magensekret	gesund	20 ng CEA/min
	Duodenum	"	20 ng CEA/min
	Jejunum	"	20 ng CEA/min
	Ileum	"	20 ng CEA/min
	gesamt : 28.8 µg/die		
	Colon	gesund	2410 ± 200ng CEA/min
	pancreato-biliärerT.	"	201 ± 37ng CEA/min
	Pancreas	"	101 ± 13ng CEA/min
	gesamt : 2-4 mg /die		
- IN MECONIUM / FAECES -			
Goldenberg et al ⁵⁴	Meconium		190ng CEA/mgMeconium
Hirsch-Marie et al ⁵⁵	Faeces		CEA positiv
			CEA positiv in 19%
- IN FETALEM / ADULTEM GEWEBE UND IN KULTUREN -			
Khoo et al ²³	fetales Gewebe (GI, Pancreas)	gesund	65-200ng CEA/g Gew.
Khoo et al ²³	fetale Leber	gesund	10- 20ng CEA/g Gew.
	adultes Gewebe (GI, Pancreas)	gesund	26- 86ng CEA/g Gew.
	adulte Leber	gesund	6- 17ng CEA/g Gew.
Breborowicz et al ⁸⁶	ColonCA - Monolayerkultur		1-100ng CEA/ml . d
	ColonCA - Organkultur		bis 1000 " . d
Drewinko et al ⁸⁷	ColonCA-Kultur	---	max. Synthese während stat. Wachstumsphase, max. Sekretierung in lag-phase
- CEA-GEHALT IN GI-TUMOREN (QUANTITATIV) -			
Khoo et al ²³	Adenocarcinom GI-trakt		230-2727ng CEA/gCA
	Sarkom/Lymphom	"	17ng CEA/gTU
- BENIGNE/MALIGNE PROZESSE DER LEBER -			
Macnab et al ⁵⁷	hepatocellul.CA		40%
Moore et al ⁵⁸	benigne Lebererkr.(Cirrhose)		45%
Moore ⁵⁹	"		39%
Khoo et al ²³	aktive chron Hepatitis		22%
	alkohol.Cirrhose		88%
Booth et al ³⁴	Cirrhoseformen, gesamt		60%
Hansen et al ⁶⁰	Cirrhoseformen, gesamt		58%
Lurie et al ⁶¹	Cirrhoseformen, gesamt		52%

Autor	Tumor	Stadium	Anteil CEA- in %
ff. Seite 8			
Kupchik et al ⁵²	alkoholische Cirrhose		52%
Bullen et al ⁶²	chronische Hepatitis		90%
Bullen et al ⁶²	akute Hepatitis		50%
Ziegenbein ²⁴	Cirrhosen		60%
	Virushepatitis		20%
Löwenstein et al ³⁸	Cirrhosen		50%

- BENIGNE / MALIGN PROZESSE DES PANCREAS -

Khoo et al ⁶³	Pancreatitis	benigne	64%
Ziegenbein ²⁴			45%
Delwiche et al ⁶⁴	alkohol. Pankreatitis		43%
Zamcheck ¹⁵	alkohol. Pankreatitis		43%
Khoo et al ⁶³	Pancreas-CA	maligne	94%
Lehmann(Sammelsta ²²)	Pancreas-CA		80%
Zamcheck ¹⁵	Pancreas-CA		88%
Ziegenbein ²⁴	Pancreas-CA		80%

- TUMOREN DES OBEREN GI-TRAKTES -

Lehmann(Sammelstatistik) ²²	Ösophaguscarcinom	65%
	Magencarcinom	50%

- BEI ANDEREM, NICHT-UROLOG. BENIGNEN/MALIGNEN VERÄNDERUNGEN ENTO-UND EXTODERMALEM TYPUS -

- ATENWEGE: BENIGNE UND MALIGN PROZESSE -

Vincent et al ⁶⁹	benigne Bronchialveränd.	14%
Concannon et al ⁶⁵	" "	50%
Pauwels et al ⁶⁸	chronische Bronchitis	68%
Hansen et al ⁶⁰	Lungenemphysem	67%
	chron. Bronchitis	33%
	Pneumonie	46%
	Tuberkulose	37%
Concannon et al ⁶⁵	Bronchialcarcinom(entodermal)	60-75%
Lo Gerfo et al ⁶⁶	"	CEA positiv
Meeker et al ⁶⁷	"	CEA positiv
Reynoso et al ¹⁸	"	CEA positiv
Lehmann et al ²²	"	76%
Ziegenbein ²⁴	"	75%
Pauwels et al	"	80%
Hansen et al ⁶⁰	"	76%
Khoo et al ²³	Bronchial-CA ,quantitativ	63-950 ngCEA/gCA
Jakobsson et al ⁷⁰	Larynx-Tumoren T ₁₋₃	33%

Autor	Tumor	Stadium	Anteil CEA+ in %
-------	-------	---------	------------------

- ENDOKRINOLOGISCHE PROZESSE -

Ishikawa et al ⁷¹	medulläres ThyroidalCA (ektodermal)		CEA positiv
Davidson et al ⁷²	cystische Fibrose		CEA positiv
Feldman et al ⁷³	Carcinoid		29%

- TUMOREN DES NEUROEKTODERMS -

Wang et al ⁷⁴	Neuroblastom		88,9%
Nelson et al ⁷⁵	Neuroblastom		35%

- TUMOREN DES MESENCHYMS -

Nelson et al ⁷⁵	embryon. Rhabdomyosarkom		24%
----------------------------	--------------------------	--	-----

- BENIGNE/MALIGNE DERMATOLOGISCHE PROZESSE -

Ahmed ⁷⁶	Basaliom	maligne	33%
Ahmed	Mycosis fungoides		66% (zu kleiner Fall)
Penneys et al ⁷⁷	in ekkrinem Schweiß		60-420ng CEA/ml
Unger et al ⁷⁸	in Synovialflüssigkeit		bis 7,5ngCEA/ml

-GYNÄKOLOGISCHE BENIGNE/MALIGNE PROZESSE -

Steward et al ⁷⁹	Mammacarcinom -ektodermal-		
		nicht metast.	27%
		metast.	79%
Reynoso et al ¹⁸	Mammacarcinom		
		nicht metast.	90%
		metast.	60%
Laurence et al ²¹	Mammacarcinom		47%
Lehmann et al ²²	Mammacarcinom		57%
Ziegenbein ²⁴	Mammacarcinom		55%
Menendez-Botet et al ⁸⁰		nicht-metast.	70%
		metast.	51%
Steward et al ⁷⁹	benigne Mammaprozesse		94%
Menendez-Botet ⁸⁰			15%

van Nagell et al⁸³ benigne ovarielle/cervikale Proz. 18%

van Nagell et al ⁸¹	mucinöse Ovarialcystadenoca		21%
Di Saia et al ^{82a+b}	"		40%
Goldenberg et al ^{84a+b}	"		40%
Ziegenbein ²⁴	"		30%
van Nagell et al ⁸¹	mucinöse, cyst. Ovarialadenoca, seröse		1. M. 4175ngCEA/ml 308
van Nagell et al ⁸³	Cervixcarcinom		63%
Ziegenbein ²⁴	Cervixcarcinom		40%

Jedoch dürfen auch in Fällen mit CEA-positivem Primärtumor die wichtigen klinischen Tumoruntersuchungen nicht vernachlässigt werden, da auch von Fällen der Rezidivierung/Metastasierung ohne CEA-anstieg berichtet wurde (bei primärer Tumorentfernung : Entfernung der CEA-produzierenden Klone, später: Streuung CEA-negativer Klone)

Auch besteht noch Uneinigkeit darüber, ob dem absoluten CEA-wert ein bestimmtes Tumorstadium/Differenzierungsgrad zugeordnet werden kann (Boyd et al⁸⁸, 1976; Zamcheck⁸⁹, 1975).

Daraus resultiert die Schwierigkeit, eine für pathologische Prozesse signifikante Trennschwelle festzulegen (für CEA_{Plasma} sind Werte von 2,5ng/ml bis 20ng/ml als Normalwerte in der Diskussion), da diese

- a) mit der Bestimmungsmethodik schwankt,
- b) in gesunden Personen durch Parameter wie Rauchen, Infektionen, Alkoholabusus usw. veränderlich ist,
- c) den Anteil falsch-positiver/-negativer Ergebnisse bei zu niedriger/höher Festlegung bestimmt, der es im individuellen Fall unmöglich machen kann, über das Vorliegen eines malignen Prozesses ohne Hinzuziehen anderer Untersuchungen zu entscheiden.

Auch der von Gold et al⁸ in Erwägung gezogene immuntherapeutische Nutzen von CEA hat sich weitgehend als nicht praktikabel erwiesen; zwar konnten auch andere Autoren wie Costanza et al⁹⁰, Carrel et al⁹¹, Pape et al⁹², Troye et al⁹³, MacSween et al⁹⁴ sowie Rosenthal et al^{95a+b} deutliche Beziehungen des CEA zur humoralen/zellulären Abwehr aufzeigen und Hypothesen zur immunologischen Funktion des CEA entwickeln, es blieben jedoch berechnete Zweifel darüber bestehen, ob

- a) in jedem Patienten auf eigenes, isoliertes CEA eine suffiziente Immunantwort provozierbar ist,
- b) die eventuell stimulierte Antikörper-/T-zellsynthese selektiv den Tumor oder auch (wenngleich in geringerem Maße) CEA-positives, gesundes Gewebe zerstören würde.

Selbst bei Vernachlässigung mehrerer negativer Berichte bezüglich der Präsenz gegen CEA gerichteter, patienteneigener Antikörper (Collatz et al⁹⁶, LoGerfo et al⁹⁷, Holyoke et al⁹⁸) bzw. Berichte, die die immunologische Funktion des CEA als tumorprotektiv durch Inhibition der T-Zellinfiltrationsrate (Zamcheck et al⁹⁹) und durch Unterbindung der Expression von Histokompatibilitätsantigenen auf der Tumoroberfläche (Hirai et al¹⁰⁰, Lo Gerfo et al⁹, Apfel und Peters¹⁰¹) beschreiben, muß doch berücksichtigt werden, daß eine Reduktion der Tumorzellen durch körpereigene lymphocytäre Abwehr (Renner¹⁰²) nur bis zu 10^7 - 10^8 Tumorzellen = 0,01 - 0,1g Tumormasse möglich ist, d.h. ein Tumor von 100-1000g durch T-Zellabwehr isoliert nicht zerstört werden kann.

Eine in gewissem Maße anwendbare diagnostische Möglichkeit bleibt Berichten von Goldenberg et al¹⁰³, Forni et al¹⁰⁵ und Primus et al¹⁰⁴ zufolge mit der Lokalisierung von abgesiedeltem Tumorgewebe außerhalb des Primärtumors durch Gabe von radioaktiv-markierten J¹²⁵, ¹³¹-Antikörpern gegen patienteneigenes CEA bestehen, da die Verteilung von Antikörpern trotz CEA-haltiger Blutmakrophagen nicht wesentlich behindert sein soll.

II.4. Stellenwert des CEA bei urologischen Erkrankungen

Im urologischen Bereich bestehen bezüglich der Wertigkeit des CEA in Plasma und Urin dieselben Schwierigkeiten, wie sie in II.2/3 für die Diagnostik und Kontrolle nicht-urologischer Affektionen erörtert wurden.

Die Sammelstatistik von Lamerz und Fateh-Moghadem¹⁰⁶, 1975, zeigt die relative Häufigkeit von CEA-positivitätsraten bei Patienten mit malignen urologischen Tumoren im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen (Abbildung 1):

Sammelstatistik von Lamerz und Fateh-Moghadem:

Relative Häufigkeit von CEA-⊕ -raten bei Patienten mit malignen urologischen Tumoren im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen

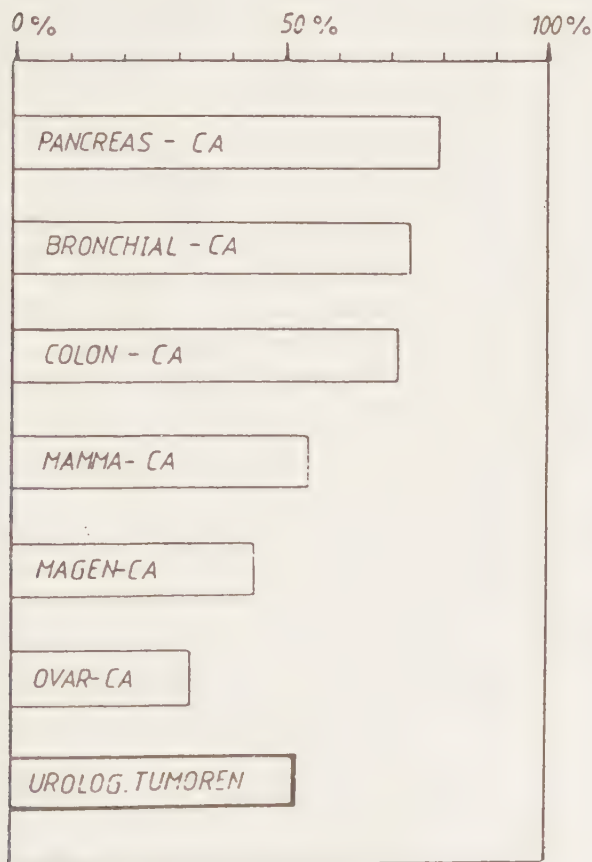


ABBILDUNG 1

Je nach Autor und Methodik schwanken auch hier die Anteile der CEA-positiven Fälle urologischer Tumoren:

Lo Gerfo et al	17	46%	CEA-positiv
Reynoso et al	18	54%	"
Laurence et al	21	48%	"
Guinan et al	107	74%	"
Wechsler et al	108	33%	"
Neville et al	109	30%	"

ff.13:

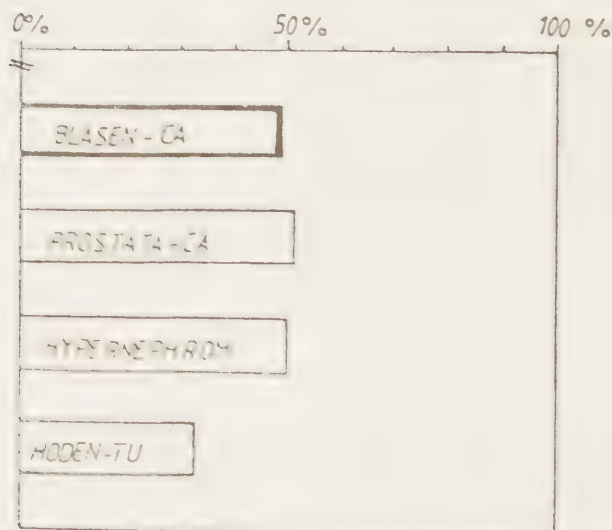
Guinan et al¹¹⁰
Rost et al¹¹¹ aus :117
Ahlemann et al

50% CEA-positiv
71% "
66% "

47% CEA positiv i.Mittel²²

Zudem ist bei den verschiedenen Tumoren von Niere und Blase und Prostata die CEA-expression extrem unterschiedlich, und sollte deshalb eine Differenzierung der CEA-positivitätsraten nach Organ nach sich ziehen:

ABBILDUNG 2⁽¹¹⁷⁾



Über die Anteile CEA_{plasma} positiver Fälle bei Blasen-CA gibt die Sammelstatistik von Brühl¹¹⁷ Auskunft:

	CEA _{pl} normal	2,5ng/ml	50% CEA +
Lo Gerfo et al ¹⁷			50% "
Reynoso et al ¹⁸			49% "
Laurence et al ²¹			38% "
Hall et al ¹⁰⁷		12,5ng/ml	80% "
Guinan et al ¹⁰⁸		2,5ng/ml	41% "
Wechsler et al ¹⁰⁹		-	49% "
Hall et al ¹¹⁰		12,5ng/ml	24% "
Neville et al ¹¹¹		2,5ng/ml	61% "
Guinan et al ¹¹²		7,5ng/ml	85% "
Rost et al ¹¹³		2,5ng/ml	46% "
Hering et al ¹¹⁴		"	41% "
Jonescu et al ¹¹⁵		"	32% "
Ørjasæter et al ¹¹⁹		"	

Wie aus den unterschiedlichen prozentualen Anteilen durch verschiedene Autoren, selbst durch denselben Autor zu verschiedenen Zeitpunkten zu ersehen ist, die zwischen 24% und 80% schwanken, ist das CEA-Plasma bei Blasencarcinomen mit einer falsch-positiven Rate von 13% und einer falsch-negativen Rate von 44% ein sehr unsicherer Parameter und nicht aussagekräftig genug, um als Screeningtest bzw. zur Frühdiagnostik zu dienen.

Von den Autoren Brühl et al¹¹⁷ wird der CEA-Wert im Urin bei Blasencarcinomen mit einer Positivitätsrate von 53,3% der Fälle angegeben, Guinan et al¹¹⁵ berichten von 56% CEA-Urin-positivität bei Blasencarcinom sowie von einer Übereinstimmung von CEA-Plasma und CEA-Urin in 40-70% der Fälle mit Blasencarcinom. Hering et al¹¹⁶ weist sogar eine Übereinstimmung in 82% der Fälle nach.

Im Gegensatz hierzu meinen die Autoren Fraser et al¹²⁴, Karakousis et al¹²⁵ und Nery¹²⁶, aufgrund des CEA-MG von 180.000 könne mit einer renalen Filtration (maximal bis MG 70.000) nicht gerechnet werden, so daß zwischen CEA-Plasma und CEA-Urin keinerlei Identität bestehe.

Die hohe falsch-positive Rate der CEA-Urinbestimmungen erklärt sich aus der bei entzündlichen Veränderungen der Harnwege resultierenden Ausschüttung kreuzreagierender Antigene sowie IgA (Uehling et al¹²⁰), IgG und bei Frauen zusätzlich durch cervikale Mucoproteine (Turner et al¹²¹, Guinan et al¹²³: Patienten mit Harnwegsinfektionen zeigten falsch-positive Ergebnisse der CEA-Urinbestimmung von 63-100%).

Auch bezüglich der Zuordnung von CEA-Werten zu bestimmten Differenzierungsgraden/Tumorstadien von Blasencarcinom konnte unter den Autoren keine Einstimmigkeit festgestellt werden:

Wahren ¹²²	Blasen-CA	gut diff.	60% CEA _{Pl.} +
		mäßig "	61% "
		wenig "	24% "
Ionesu et al ¹¹⁸	Blasen-CA	St.O-A	80% CEA _{Urin} +
		St.B-C	87% "
Guinan et al ¹²³	Blasen-CA	gut diff. ~	CEA _{Urin}
		(T _{0,1,2} : CEA = 5,8 ng/ml	
		T _{3,4} : CEA = 14,7 ng/ml)	
Neville, Hall ¹⁰⁹	Blasen-CA	gut diff. ~	CEA _{Urin}

Für die Fälle von Prostata- und Nierenzellkarzinom werden in der Literatur ebenfalls stark differente Werte angegeben:

Guinan et al ¹²⁷	Prostata-CA	33-46% 9-13%	CEA-Pl. + CEA-Urin+
Kane et al ¹²⁸	Prostata-CA, disseminiert	98%	CEA-Pl.+
Guinan et al ¹²⁷	Nierenzellkarzinom	41-50% 5-13%	CEA-Pl.+ CEA-Urin+
Chu et al ¹²⁹	Nierenzellkarzinom, ohne Filiae mit Filiae	30% 88%	CEA-Pl.+ CEA-Pl.+

II.5. Genauere Abgrenzung des CEA

Die diesen Ergebnissen folgende, ablehnende Haltung gegenüber CEA führte zu seiner intensiven Erforschung; der Nutzen des CEA wurde durch

- immunbiologisch-histologische und strukturelle Analysen sowie durch
- Darstellung der Verwendungsmöglichkeiten anderer Tumormarker zwar eingeschränkt, aber auch verlässlicher gemacht.

ad b)

Das CEA in Plasma/Urin ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht zuverlässig genug, um als Screeningmethode zur Blasencarcinomdiagnostik zu dienen, da besonders die frühdiagnostische Aussagekraft durch die hohe falsch-positive Rate bei entzündlichen Prozessen sowohl im Plasma als auch im Urin belastet ist; in Kombination mit der herkömmlichen klinischen BCA-Diagnostik wie:

- * Klinische Untersuchung
- * Laborchemie
- * Harnzytologie
- * AUG, Röntgen
- * Cystoskopie und multiple Biopsien

steigt die Aussagekraft erheblich an.

Von Kombinationen des CEA mit anderen Tumormarkern wird aus der Gynäkologie berichtet, wo Lüthgens et al¹³⁰ TPA/CEA kombinieren, Menendez-Botet et al⁸⁰ sowie Krebs, Francoal¹³¹ in guter Ergänzung CEA- und Östrogenrezeptorproteinbestimmungen zur Diagnostik des Mammacarcinoms einsetzen: Konkordanz = 51-66%.

So sind die klassischen Tumormarker wie CEA und das 1963 von Abelev¹³² eingeführte AFP zur Diagnostik von Leberzellkarzinomen (90-100% richtig positive Ergebnisse) durch die Verwendung von ,infolge des besonderen Tumorstoffwechsels vermehrt vorkommenden (Iso-)enzymen wie Aldolase, Phosphohexoseisomerase, Ribonuklease und Glykosyltransferase in ihrer Bedeutung etwas abgeschwächt worden.

Auch Hormone stehen zur Verfügung: HCG, ursprünglich zur Diagnostik von Chorioepitheliomen gedacht, kann, mit AFP kombiniert, bei Seminomen mit syncytiotrophoblastischen Riesenzellen eine gute Aussagekraft ergeben.

Neuerdings könnten die im Tumorstoffwechsel vermehrt anfallenden Metaboliten wie die Polyamine an Bedeutung gewinnen.

Keine der für die Blasencarcinomdiagnostik in Frage kommenden Substanzen birgt für sich alleine die Sicherheit, mit der CEA isoliert über einen malignen Prozeß entscheiden kann, in Kombination wird jedoch die Zuverlässigkeit und Aussagekraft des CEA erheblich gesteigert;

Fraser et al¹²⁴ sowie Neville¹⁰⁹ berichten von Erhöhungen der richtig positiven Ergebnisse bei BCA-diagnostik durch Kombination von CEA mit anderen Markern von 58 auf 86% - Wajsman et al¹³³ kombinieren CEA mit Fibrinospaltprodukten mit gutem Aussageerfolg, während McCartney et al¹⁶⁸ bei Kombinationen von CEA-Pl. mit radiologischen Untersuchungen zur Auffindung von Lebermetastasen von Steigerungen der richtig positiven Resultate von 65% auf 90-95% berichten.

CHEMISCHE ANALYSE

a) Proteinkomponente:

Terry et al.¹³⁴

N-terminale AS-Sequenz des CEA

... Lys Leu Thr Ile Glu Ser Thr Pro

Phe Asn, Val Ala Glu Gly Lys Glu

Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu-/

quantitative Zusammensetzung in Mol AS

·10⁵ /g Protein: Terry et al.¹³⁴

Lys 23.5 Thr 77.6 Gly 49.0 Ile 45.6

His 17.2 Ser 90.2 Ala 54.1 Leu 82.3

Arg 33.8 Glu 94.2 Val 65.6 Tyr 36.9

Asp 142.0 Pro 103.0 Met 0.1 Phe 22.4

Hammarström et al.¹³⁶: gleiches Ergebnis + Cys/2: 17-22

AS-Komposition wahrscheinlich stabil!

b) KH-Komponente:

* Glykosidierungsgrad: 45-57%

in Mol ·10⁵/g Protein

L-Fuc 16-23 D-Man 17-23 D-Gal 19-23

GlcNAc 35-42 GalNAc nur in Spuren!

Neuraminsäure++, Gluc evtl. als Kontamination; Bindung an

Protein über Asn-GlcNAc

KH-Komposition instabil!

HISTOLOGIE

Gold et al.⁵ peripheres Membran-Glykoprotein

heute: kein integrales Membran-GP, da salinisch
extrahierbar,

jedoch in normaler Colonnukosa:

* auf dem Endoplasmatischen Retikulum (ER)

* auf Golgimembranen

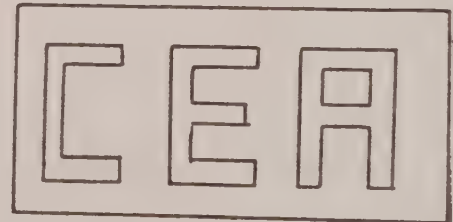
* als membranassoziierte Komponente in Sekretionsgranula
(Rogalsky⁴⁵)

* als granuläre, lumennahe Grenzlinie (Granula: Ø 30 µm)
an apikalen Pol der Mikrovilli und entlang der Drüsen-
hölse;

* in superficialen, reifen Zellen angereichert.

in Becherzellen des Magens, Colon, Vagina, Ovar, sonstigem Darm,
Trachea und Bronchien -- bei CA-Entwicklung vermehrte
intraglanduläre Lokalisation

---> CEA als physiologische GP-Komponente der kindlichen und
erwachsenen colorectalen Mucosa, wo es intrazellulär
synthetisiert (Golgi-Apparat?) und ins Lumen sezerniert
wird. <--



PHYSIKOCHEMISCHES VERHALTEN

MG: 180.000-300.000 je nach Quelle

(Assoziation mehrerer CEA-Moleküle über Disulfidbrücken

möglich, jedoch nur 1 Polypeptidkette/Molekül mit 5-6

intramolekulare S-S-Brücken)

Sedimentationskoeffizient: 6.8 - 8.5 (Coligan⁴⁹, Nach¹³⁷, Krupay³)

löslich in: 1M PCA, Li-diiodosalicylat + Phenol

Immunoelektrophorese: β-Mobilität

Isolierung: Gelfiltration, Sephadex G-200, Sepharose 4B,

Agarose (-Zonenelektrophorese)

Isoelektr. Fokussierung:

doppelter Peak bei pH 2-3, durch hohen Gehalt an sauren AS;

I.P. sinkt mit steigendem Anteil an Neuraminsäure (Ladungs-
heterogenität) - in terminaler Position der Polysacch.-Kette
mit Fucose.

Lagerungsstabil: -20°C bis +4°C (bis +20°C)

Gestalt: Slayter¹³⁸ im Elektronenmikroskop

bei pH 7.4: CEA als homogene, gewundene Stäbe, 'crueller-
shaped' Partikel,

bei pH 4.0: Längsausdehnung durch Konformationsänderung
(tertiäre Struktur)

METABOLISMUS

Ort: Leber-indirekter Beweis durch Anstieg des CEA bei Insuffizienz der Leber bzw. bei Gallenrückstau

Ashwell & Morell¹³⁹: A-sialo CEA wird direkt vom Hepatocyten aufgenommen (Galaktose-Rezeptor)

Thomas et al¹⁴⁰: Sialo-CEA → Kupferzelle → Hepatocyten; 70% des CEA verbleibt intrahepatisch, intralysosomal, 6-10% gehen in die Galle durch by-pass des Hepatocyten

Primus et al¹⁰⁴: 80-90% des CEA in 5' in der Leber lokalisiert

Shuster et al¹⁴¹: CEA nur in einem RES-Gevebe-Leber

IMMUNOLOGIE

Wo ist die antigenetische Determinante lokalisiert?

- a) für die KH-Komponente sprechen:
- Abeyounis & Milgrom⁴⁸, Terry¹⁴²: nach 1 h Kochen kein Verlust der immunol. Aktivität
 - Sanjo et al¹⁴³: Isolierung von 4 AS-freien Heterosacchariden mit voller immunologischer Aktivität
 - Kreuzreaktivität mit Blutgruppenantigenen
 - Sanjo et al¹⁴⁴: Asn-GlucNAc als spezifische antigenet. Determinante, jedoch bestreitet Spiro dies, da GPs diese Form der Bindung häufig aufweisen)
- b) für die Proteinkomponente sprechen:
- Sanjo et al¹⁴⁵: bei Entfernung von 97% der Neuraminsäure kein Verlust der immunologischen Aktivität
 - Coligan¹⁴⁶, Egan et al¹⁴⁷: komplette Entfernung von Neuraminsäure, Fuc, Gal und Man ohne Verlust der immunol. Wirksamkeit
 - fragliche Verwandtschaft der KH-Komponente mit ABO-Antigenen:

Gold et al¹⁴⁸...
 Holburn et al¹⁴⁹... bei CEA mit GalNAc
 Holburn et al¹⁴⁹...:
 häufig unterschiedliche Bindung →
 bei CEA: Asn//GlucNAc,
 bei ABO: Ser//Thr-GalNAc

ABGRENZUNG ZU KREUZREAGIERENDEN ANTIGENEN

- MGP: Mach und Pusztaszeri¹³⁷
- NCA: v. Kleist¹⁵⁰
- CCEA-II: Darcy et al¹⁵¹
- BGP-I: Kuo et al¹⁵²
- FSA: Hakkinen¹⁵³
- NCA-II: Burtin et al¹⁵⁴

Vergleich von NCA, BGP-I und CEA

- histologisch: NCA = physiologisches, intracytoplasmatisches SchleimAg im Colon, Glykoproteid in Blutmakrophagen, in Knochenmarksmayelocyten
- BGP-I = GP in der Galle

- MG: CEA 180.000-300.000
 NCA 115.000
 BGP-I 183.000
- Anzahl der Polypeptidketten: je 1
- Unterschiede der AS-Komposition: in Mol AS-10⁵/g Protein
 NCA: Met 1.1/Asp 12.4 BGP-I: Met 0, Gly 9.3 Leu 7.1
- Glykosidierungsgrad:
 CEA: 45-57%, NCA: 20-30%, BGP-I: 30-45%
- Unterschiede der KH-Komposition: in Mol 10⁵/g Protein
 NCA: Gal 0, BGP-I: Fuc 6-8
- immunologisch: teils gemeinsame, teils differente Determinanten
- gemeinsam CEA, NCA: 1-Mannose, 1-Fucose, 1-Galactose, 1-N-Acetylglucosamin

CEA

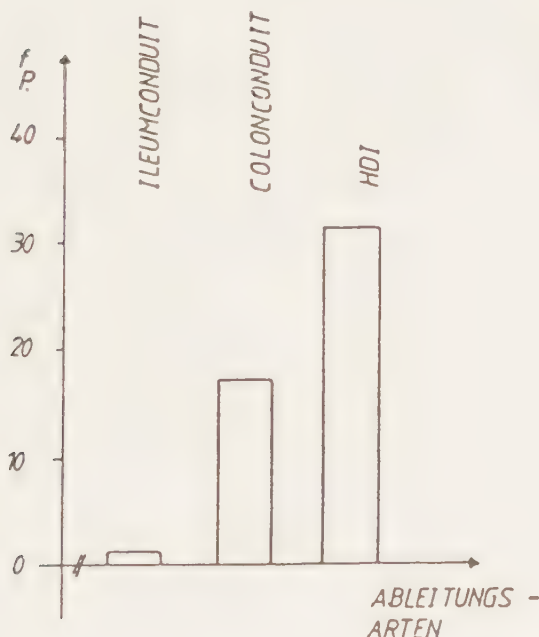
III. Patientengut und Material

Die Cystektomie als indizierte Therapie bei $T_{2,3}N_0M_0$ -Tumoren (s.dazu Verteilung der Tumorstadien bei den unter-

ABBILDUNG 3

VERTEILUNG VON $n=49$ PATIENTEN

AUF DIVERSE HARNABLEITUNGEN



suchten Patienten) und als erfolgversprechende Therapie bei Plattenepithel- und Adenocarcinom der Harnblase hat sich der Chemo- und Radiotherapie (als Monotherapie) überlegen gezeigt; sie wurde bei allen nachstehend angeführten Patienten ($n=49$) durchgeführt und muß von einer Form der 'urinary diversion' (Harn-um-leitung als HDI=Harnleiterdarmimplantation, Harn-ab-leitung als Colon-/Ileumconduit mit Urinabfluß über natürlichen bzw. künstlichen Weg mit Hilfe eines isolierten Darmsegmentes mit Urinal) gefolgt werden.

Von den 49 Patienten erhielten:

1 Patient einen Ileumconduit,
17 " Colonconduit,
31 " HDI (s.Abbildung 3)

Diese Patienten stellen keine Auswahl dar, sondern entstammen alle dem unselektierten Krankengut der Urologischen Universitätsklinik Mainz, wo ich sie gemäß der Anamnese " Blasencarcinom mit nachfolgender Harn-um-/ableitung" erfaßt, und, soweit möglich, einbestellt und nach bestimmten Kriterien untersucht habe.

Im einzelnen hatten die Patienten folgende Tumoranamnesen:

1 x Prostata-CA mit Infiltration der Blase
1 x Urethra- CA mit Ausbreitung der Tumormassen
47x Blasencarcinom (BCA)

Die Patienten zeigten folgende Tumorstadien:

a) tumorfreie Patienten	f _{Pat.}		f _{Pat.}
$T_0G_{I-III}N_0M_0$	2x	$T_1G_{I-III}N_xM_0$	1x
$T_1G_{I-III}N_0M_0$	12x	$T_2G_{I-III}N_xM_0$	1x
$T_2G_{I-III}N_0M_0$	15x	$T_3G_{I-III}N_xM_0$	2x
$T_3G_{I-III}N_0M_0$	6x		
$T_{4a+b}G_{I-III}N_0M_0$	2x		
b) Patienten mit Rezidiv:	f _{Pat.}		
$T_1G_{III}N_xM_x$	1x		
$T_3G_{I-III}N_xM_x$	2x		
$T_4G_{III}N_xM_x$	1x		

Von diesen n=49 Patienten waren z.Zeitpunkt der Untersuchung 45 Patienten nach allen Kriterien der Tumorkontrolle tumorfrei; 4 Patienten hatten nachweislich Rezidive/Metastasen, die einer kurativen Therapie nicht zugänglich waren.

Die 4 tumorpositiven Patienten waren 41/50/53 und 73 Jahre alt, es waren 3 männliche und 1 weibliche Patient(in). Insgesamt ergab sich bei den n=45 tumorfreien Patienten, ungeachtet der Aufteilung nach Harnum-/ableitung folgende Alters- und Geschlechtsverteilung (σ : ϕ = 33:12=2,7:1), was in etwa der typischen Geschlechtsverteilung beim

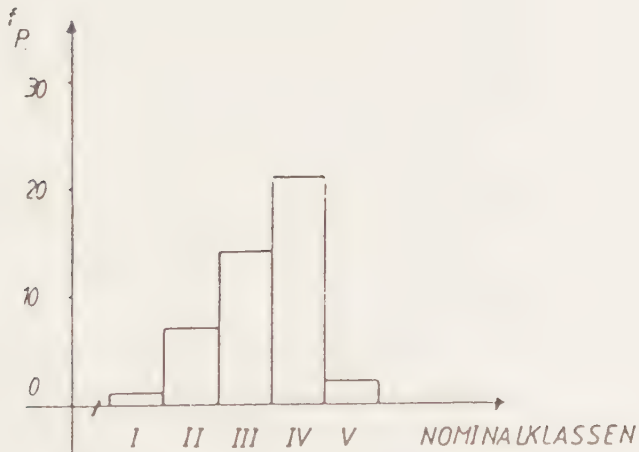
ABBILDUNG 4

Altersklasse in Jahren			f Pat.
I	30	39	1
II	40	49	7
III	50	59	14
IV	60	69	21
V	70	79	2
			n = 45

Die postoperative
Zeitspanne dieser
Patienten betrug
2 - 11 Jahre

VERTEILUNG DER PATIENTEN

AUF ALTERSKLASSEN



Blasencarcinom entspricht (Abbildung 4).

Wegen der oft erheblichen Strecken(Wohnort - Universitätsklinik) und mit Rücksicht auf die verminderte Belastbarkeit einiger Patienten wurde bei $n_a=4$ Patienten die Untersuchung und Erhebung der Parameter vom HA/FA durchgeführt und die Proben (wie später beschrieben) uns zugeleitet.

Bei allen untersuchten Patienten wurden folgende Parameter bestimmt:

- 1) Anamnese: der letzten Zeit, Erkrankungen anderer Art als urologische Affektionen, insbesondere solche, die als CEA-wirksam erwiesen gelten, wie benigne Lebererkrankungen, Gallenaffektionen, Pankreatitis(alkohol. Genese), Alkoholkonsum, chron. Raucherbronchitis(Zig./d), entzündliche Darmerkrankungen (s. dazu Erörterung dieser Faktoren in Teil II.3) .

Besonderheiten der Harnableitung wie --Flockung des Urins -- Brennen beim Urinabfluß-- rezidivierende Harnwegsinfekte-- Flankenschmerzen,

Einnahme von Medikamenten.

invasive Untersuchungen der letzten Zeit, allgemeines Befinden (und Faktoren wie Trinkmenge/d)

- 2) Körperliche Inspektion:

insbesondere des Abdomens und des Stoma
(Kriterien: reizloses, unauffälliges Stoma, Stoma mit chronisch-dermatösen Veränderungen, Stoma mit floriden Veränderungen)

- 3) Entnahme von Venenblut:

- * in Sarstedt^R-Monovetten mit Trennmittel zur Bestimmung des CEA-Pl-wertes(hämolyt. Proben wurden wegen der daraus möglicherweise resultierenden falsch-positiven CEA-erhöhung verworfen und wiederholt¹⁵⁵)
- * in EDTA-Röhrchen zur Bestimmung des großen und Differentialblutbildes sowie der Thrombocyten,
- * mit Citratpuffer zur Bestimmung der Blut-senkungsgeschwindigkeit.

4) Entnahme von 20ml Urin aus dem Urinal:

Der Urin wurde direkt aus dem Urinal mit Sarstedt^R-Monovetten für Urin entnommen(nicht aus dem Conduit),um durch die längere Speicherung von Urin im Urinal einen gewissen Ausgleich der eventuellen momentanen Schwankungen der CEA-Konzentrationen zu erzielen.

Da die meisten Patienten am Nachmittag in die Poliklinik kamen,gewann ich keinen Morgenurin, so daß ein falsch-positiver Wert durch die nächtliche Konzentrierung weitgehend unwahrscheinlich wurde.

Patienten mit einem HDI konnten zur Untersuchung keinen Urin beitragen, da

- a) einige Patienten nicht in der Lage sind,Urin und Stuhl getrennt abzusetzen,
- b) die zwingende Verunreinigung des Urins mit Darmsekreten(s.dazu II.3), die CEA in beträchtlichen Mengen enthalten,eine Verwertbarkeit des CEA-urinwertes unmöglich gemacht hätte.

10ml des Urins verwendete ich zur CEA_{Urin}-bestimmung,

10ml zum Anlegen eines Uricultes,so daß eine falsch-positive Erhöhung des CEA-urinwertes durch Harnwegsinfektionen aufgezeigt werden konnte.

Fleisher et al¹⁵⁶ gibt jedoch zu bedenken, daß nach seinen Erfahrungen bakterielle Kontaminationen bis zu 10^6 Bakterien/ml Urin nicht zu Störungen des CEA_{Urin}-wertes führen.

5) Des weiteren wurden Laborparameter und Untersuchungsergebnisse wie

- *Leberwerte(GOT,GPT,gGT,aP)
- *Gesamteiweiß,Elektrophorese
- *Elektrolyte,ASTRUP,
- *Glucose,

- *saure und Prostataphosphatase,
- *harnpflichtige Substanzen,
- *Urinsediment, sowie Ergebnisse von
- *Ultraschall Abdomen,
- *Röntgen-Thorax,
- *AUG,
- *Urethrauswaschcytologie

aus der Tumorsprechstunde bzw. vom behandelnden FA herangezogen, sofern diese nicht älter als 4 Wochen waren, und in der Zwischenzeit kein für die Blutchemie bedeutsames Ereignis wie Infektionen, Änderung der Medikamente etc. eruierbar war.

Bei 7 Patienten fiel der Termin einer Tumornachkontrolle in der Poliklinik mit meinem Einbestellungstermin (fast) zusammen, so daß die Punkte 1-4) mit Rücksicht auf die Patienten, denen zwei dicht aufeinanderfolgende Untersuchungstermine mit für sie erheblicher psychischer und z.T. physischer Belastung nicht zumutbar waren, zusätzlich während der Tumorsprechstunde durchgeführt wurden.

Als zweites Kollektiv mit n=45 Patienten wurden Personen zwischen 6 und 30 Jahren erfaßt, die ebenfalls eine Form der 'urinary diversion' in der Anamnese aufwiesen; auch bei diesem zweiten Kollektiv habe ich eine Totalerfassung aller Patienten mit entsprechender Anamnese unternommen, jedoch stellen 45 Patienten den Anteil dar, der erreichbar war und sich zur Verfügung stellen konnte.

In diesem Kollektiv nahmen 25 männliche und 20 weibliche Patienten an der Untersuchung teil, das Verhältnis der Geschlechter betrug 1,25 : 1; die postoperative Zeitspanne betrug 3 - 14 Jahre.

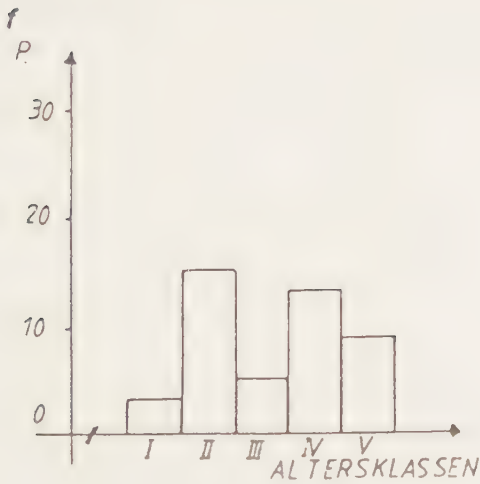
Dabei verteilten sich die Patienten zu 62% auf die Altersstufen 11-15 und 21-15 Jahre (Abbildung 5).

ABBILDUNG 5

Altersklassen in Jahren		$f_{\text{Pat.}}$
I	6 - 10	3
II	11 - 15	15
III	16 - 20	5
IV	21 - 25	13
V	26 - 30	9
		$n=45$

VERTEILUNG ALLER PATIENTEN

AUF ALTERSKLASSEN



Bei diesen Patienten war das Anlegen einer Harnum-/ableitung jedoch aus einer Nicht-Tumorindikation erfolgt, und zwar aus folgenden Ursachen:

- | | |
|--|-----|
| • Meningomyelocele mit neurogener Blasenentleerungsstörung | 33x |
| • Blasenexstrophie | 6x |
| • kongenitale Refluxblase | 2x |
| • caudale Regression mit Blasenlähmung | 2x |
| • TBC-destruierte Blase | 1x |
| • Unfallquerschnitt mit Blasenlähmung | 1x |

ABBILDUNG 6

VERTEILUNG VON $n = 45$ PAT.

AUF ABLEITUNGSARTEN



Die Patienten wiesen im Gegensatz zum ersten Kollektiv zu 93% einen Colonconduit auf: Abbildung 6

* Colonconduit	42x
* Ileumconduit	2x
* HDI	<u>1x</u>
	n=45 Patienten .

Bei diesen Patienten war der Anteil derer, die den Weg zur Klinik nicht zurücklegen konnten, entsprechend der Ursachen weitaus größer, so daß bei 35 Patienten das Blut/Urin außerhalb abgenommen wurde;

davon wurde bei $n_x = 23$ Patienten die Erhebung der Parameter vom betreuenden HA/FA/Klinik durchgeführt, die Plasma- und Urinproben in den von uns zugeschickten Behältnissen (Sarstedt^R-Monovetten) an uns zurückgesandt.

Die Proben waren, zumeist in Metall- oder Plastikgefütterten Verpackungen witterungsgeschützt, in keinem der Fälle länger als 2 Tage unterwegs (s. dazu: Drewinko et al⁸⁷, Wu et al¹⁵⁷: Exposition von CEA bei -20°C bis $+4^{\circ}\text{C}$ bzw. Exposition bei Raumtemperatur (20°C) für 3-4 Tage sind ohne Bedeutung für evtl. Veränderungen der immunologischen Aktivität des CEA) .

Zur Erfassung weiterer $n_y = 8$ Patienten fuhr ich in die Diakonischen Anstalten nach Kreuznach, wo ich mit Hilfe einer betreuenden Schwester Informationen über die Punkte 1 und 2) erhielt (beachte: einige Patienten des Kollektives 2 sind psychomotorisch retardiert) und die Proben 3 und 4 bekam .

Von $n_z = 4$ Patienten besorgte ich die P-roben in der Praxis eines Mainzer Kinderarztes¹⁵⁸, da sich einige Eltern ausbaten, den Termin beim KA mit dem unsrigen zusammenzulegen bzw. ihrem Kind den Besuch in der Klinik nicht zumuten wollten.

Alle Eltern/Patienten des letzteren Kollektives waren mit der Übernahme der Daten und Proben schriftlich und/oder telefonisch einverstanden.

Bei diesem zweiten Kollektiv wurde bei der Erhebung der Daten genauso verfahren wie in Kollektiv 1 beschrieben; soweit möglich wurde auch auf Ultraschall- und IVP-untersuchungen zurückgegriffen, sofern diese nicht länger als

vier Wochen zurücklagen.

Blut und Urin wurden wie unter S.22/23 beschrieben gewonnen, und der Keimnachweis mit dem Uricult durchgeführt.

Zur Festlegung der für unsere beiden Kollektive geltenden Normalwerte verweise ich auf die Grenze von 2,5ng/ml für CEA im Plasma/Serum, auf die der EIA-Test von Abbott sowie dessen Durchführung in unserem Labor (Hämatolog. Isotopenlabor der Universitätskliniken Mainz, I. Med. Klinik) ausgerichtet sind, und die von der Mehrzahl der Autoren als die bezüglich falsch-positiver/falsch-negativer Ergebnisse zur Carcinomfrühdagnostik günstigere Schwelle beschrieben ist:

- ** Zamcheck et al Cancer 36, 2460-68, 1975
fand bei 97% aller untersuchten Normalpersonen CEA-Pl-werte von $\leq 2,5\text{ng/ml}$,
- ** Go et al Cancer 37, 562-66, 1976
empfiehlt die Grenze von 2,5ng/ml für CEA-Pl.,
- ** Meeker et al Cancer 42, 1463-67, 1978
fand bei 89% aller untersuchten, gesunden Normalpersonen CEA-Pl.werte unter 2,5ng/ml ,
- ** Alexander et al JAMA 235, N^o 18, 1976
stellt bei gesunden Nichtrauchern einen Mittelwert von CEA-Plasma von 1,9ng/ml fest .

Alle vorgenannten Autoren diskutieren auch die 5ng/ml Grenze für CEA-Plasmawerte, die als Trennschwelle von den Autoren:

- ** Silverman et al Cancer 37, 2204-2211, 1976
bei 95% aller gesunden Nichtraucher lag der CEA-Pl.-wert $\leq 5\text{ng/ml}$,
- ** Stevens et al The Lancet 2:1249 (Editorial) 1973
CEA-Plasma überschritt sogar in 13,6% der schweren Raucher und in 1,8% der Nicht-oder Exraucher die 5ng/ml-Grenze

bevorzugt wird.

Dabei ist zu beachten, daß bei diesen diversen Untersuchungen CEA-wirksame Faktoren wie Rauchen, Infektionen, Alkoholkonsum etc unterschiedlichen Einfluß hatten.

Wenngleich Silverman et al in 95% aller Nichtraucher einen Wert für CEA-Plasma von $\leq 5\text{ng/ml}$ und Stevens et al die Unterschreitung dieses Wertes in 98% aller Nichtraucher fanden, so ist bei Wahl dieser höheren Normgrenze

das Ansteigen etwaiger falsch-negativer Resultate zu berücksichtigen, d.h. ein Übersehen von CA-Frühstadien nicht ausgeschlossen.

Ich entschied mich daher für das Festhalten an der 2,5ng/ml-Grenze und erhob anamnestisch sowie laborchemisch alle möglichen CEA-wirksamen Faktoren als Auswahl aller für den Patienten bekannten pathologischen Zustände. Diese wurden dann in die Bewertung des individuellen CEA-Plasma-wertes und CEA-Urinwertes einbezogen.

Bei Wahl des CEA-normalwertes für Urin stellten sich größere Schwierigkeiten; die Bestimmung des CEA im Urin ist erst seit relativ kurzer Zeit von Interesse, so daß über eine sinnvolle Trennschwelle zur hinreichend sicheren Abgrenzung maligner/benigner urogenitaler Erkrankungen weit weniger Erfahrungen vorliegen als für CEA-Plasmaspiegel.

In der Literatur wurden die unterschiedlichsten Werte empfohlen:

- ** Guinan et al Oncology 32,158-68,1975
hält 9,9ng/ml im Mittelstrahl-Morgenurin für den CEA-Urinnormalwert für geeignet,
- ** Fleisher et al J of Urology 117,635,1977
nennt 10,0ng/ml als CEA-Urinnormalwert,
- ** Wahren et al Cancer 36,1490-95,1975
bestimmte in einem Normalkollektiv 14,7ng/ml als Normalwert für CEA_{Urin},
- ** Hall⁸⁵ Br J of Urol 52,166,1980
empfiehlt als erster die Grenze von 35ng/ml bei ♂, bei ♀ wegen der Beimengung von cervikalen Schleimproteinen wegen der Kreuzreaktion jedoch bei 110ng/ml zu ziehen.

Diesem letzten Wert schließen sich die meisten Autoren an:

- ** Murphy et al The J of Urol 118,806-08,1977
35ng/ml
- ** Renaud et al Z Klin Chem Klin Biochem 12(5):232,1974
30ng/ml
- ** Rost et al Helv.Chir.Acta 43,271-78,1976
35ng/ml
- ** Korsten,Persijn J Clin Chem Clin Biochem 14,395-99,1976
30ng/ml
- ** " " J Clin Chem Clin Biochem 14,389-93,1976
35ng/ml
- ** Turner et al Br J of Urol 49,61-66,1977
30ng/ml
Grauzone ab 20ng/ml

Bei 15 Kommilitonen habe ich den CEA_{Urin} wert bei gleichzeitiger Uricultkontrolle bestimmt; eine der Proben ergab einen positiven Keimnachweis und wurde von der Untersuchung ausgeschlossen.

Unter den $n_0 = 8$ Probanden ergab sich ein Mittelwert von $\bar{x} = 4,66 \text{ ng/ml}$ bei einer Spannweite von $11,7 \text{ ng/ml}$ ($0,4 \text{ ng/ml}$ bis $12,1 \text{ ng/ml}$), Standardabweichung: $\sigma = 4,37 \text{ ng/ml}$; unter den $n_Q = 6$ Probanden lag der Mittelwert wegen der cervikalen Schleimbeimengung wohl höher - pathologische Zustände wie Rauchen, Alkohol, Infektionen waren ausgeschlossen - bei $\bar{x} = 13,52 \text{ ng/ml}$ mit einer Spannweite von $23,8 \text{ ng/ml}$ ($1,8 \text{ ng/ml}$ bis $25,6 \text{ ng/ml}$) mit einer Standardabweichung von $\sigma = 11,51 \text{ ng/ml}$.

Da es bei dieser Stichprobe sich

- a) nur um Personen der Altersstufe 23-30 Jahren handelte,
- b) die Anzahl viel zu klein war, um auch nur annähernd als normalverteilt zu gelten,

benutzte ich diesen Wert nur zur Orientierung und Erprobung des CEA-Testes für Urin in unserem Labor.

Die Entscheidung für den Normalwert von 3 ng/ml fiel aufgrund der übereinstimmenden literarischen Erfahrungen sowohl für männliche als auch für weibliche Patienten, da ich den Urin bei den Ileum- und Colonconduiträgern lediglich aus dem Urinal bzw. bei den HDI-Trägern keinen Urin entnahm, so daß eine Beimischung von Cervikalschleim ausgeschlossen ist.

Auch bei dieser Grenze müssen CEA-aktivierende Faktoren wie entzündliche Veränderungen der Harnwege z.B. durch Bakterien oder Medikamenteneinnahme berücksichtigt werden. Dabei wurde verfahren wie unter III. erläutert.

Bei der Vorstellung der beiden untersuchten Kollektive verwies ich bereits auf die Schwierigkeit der Bewertung zweier Faktoren:

- a) auf den Einfluß der in den Kollektiven vorliegenden Altersstufen,
- b) auf den Einfluß des Rauchens bzw. ehemaligen Rauchens auf die Bewertung des CEA-spiegels in Plasma und Urin.

Es ist daher interessant, inwieweit die Altersrandstufen, wie sie in unseren Kollektiven vorlagen (< 20Jahre und > 60Jahre), auf den CEA-Plasmawert per se Einfluß haben könnten.

Entsprechende Erfahrungen liegen von:

- Beaudonnet et al Clin Chem 27(5),771,1981
- Berardi et al Geriatrics 32(1),86-88,1977
- Go et al Cancer 37,562-66,1976
- Stevens and Mackay Br J of Cancer 32,147-51,1975
- Zamcheck et al Cancer 36,2460-68,1975

vor ;keiner der Autoren stellte eine Abhängigkeit des CEA-wertes im Plasma vom Alter per se fest,verwies jedoch auf die Bedeutung der im Alter durch die längere Expositionszeit kumulierenden CEA-wirksamen Faktoren wie Dauer des Rauchens,langjähriger Alkoholkonsum etc.

Diese letzte Möglichkeit wird auch von:

- Anderson et al Cancer 42,1560-67,1978
- Schlipköter et al Zentralbl.Bakteriol.(Orig.B) 161(4),295-303,1976

in ihren Berichten über CEA-messungen in bestimmten carcinogenexponierten Populationen diskutiert.

Go et al (vorgen.Artikel) konnte fernerhin keine Abhängigkeit zwischen CEA-Plasmawert und Geschlecht, Blutgruppe oder Zeitpunkt des Blutsammelns feststellen.

Dem unter b) genannten Einfluß des starken Rauchens auf den CEA-Plasmawert und CEA-Urinwert in unserer Studie (s. dazu: erhöhte Ausscheidung von Tryptophanmetaboliten wie Hydroxi-und Acetylkynurenin im Urin bei starken Zigarettenrauchern) wurde in Anamnese und Untersuchung Rechnung getragen wie unter III. bereits ausgeführt.

Bei starken Rauchern führen die durch Rauchen bedingten benignen bronchitischen und andere,weniger gut bekannte Veränderungen zu einer schwierig zu interpretierenden Grauzone von 3-7/10ng/ml(je nach Literatur), in der nicht erkennbar ist,ob die milde CEA-erhöhung durch benigne oder maligne Prozesse bedingt ist(s. dazu Untersuchungen von Cullen et al¹⁵⁹,Persijn et al¹⁶⁰ und Stevens et al¹⁶¹).

Ex-Raucher bewertete ich in Übereinstimmung mit der vorgenannten Literatur als Nicht-Raucher,wobei ich eine Grenze von mindestens 2 Jahren als Sicherheitszone festlegte.

IV. Methodik

IV.1. CEA-Bestimmungsmethoden und Abgrenzung des angewandten Testes von ersteren

IV.2. Durchführung des EIA-Testes für CEA von Abbott in unserem Labor

IV.1.

Zur CEA-bestimmung kommen folgende Methoden in Frage:

- * Immundiffusion,
- * Hämagglutination,
- * RIA (Roche, Abbott, Isotopen-Dienst West, CIS),
- * EIA (Abbott)

Wegen der geringen Nachweiskraft bei Immundiffusion und Hämagglutination von CEA bei sehr niedrigen Gewebe-/Plasma-/Urinspiegeln sowie der geringen Quantifizierbarkeit der Ergebnisse kommen diese Methoden nur zum immunologischen Vergleich verschiedener CEA-präparationen in Frage; aufgrund des Verhältnisses der CEA-zur Gesamteiweißkonzentration von $1 : 30 \times 10^6$ (2,5 ng/ml : 6 g/100 ml) muß auf Verfahren wie RIA oder EIA zurückgegriffen werden, die auch im ng-Bereich zuverlässig messen.

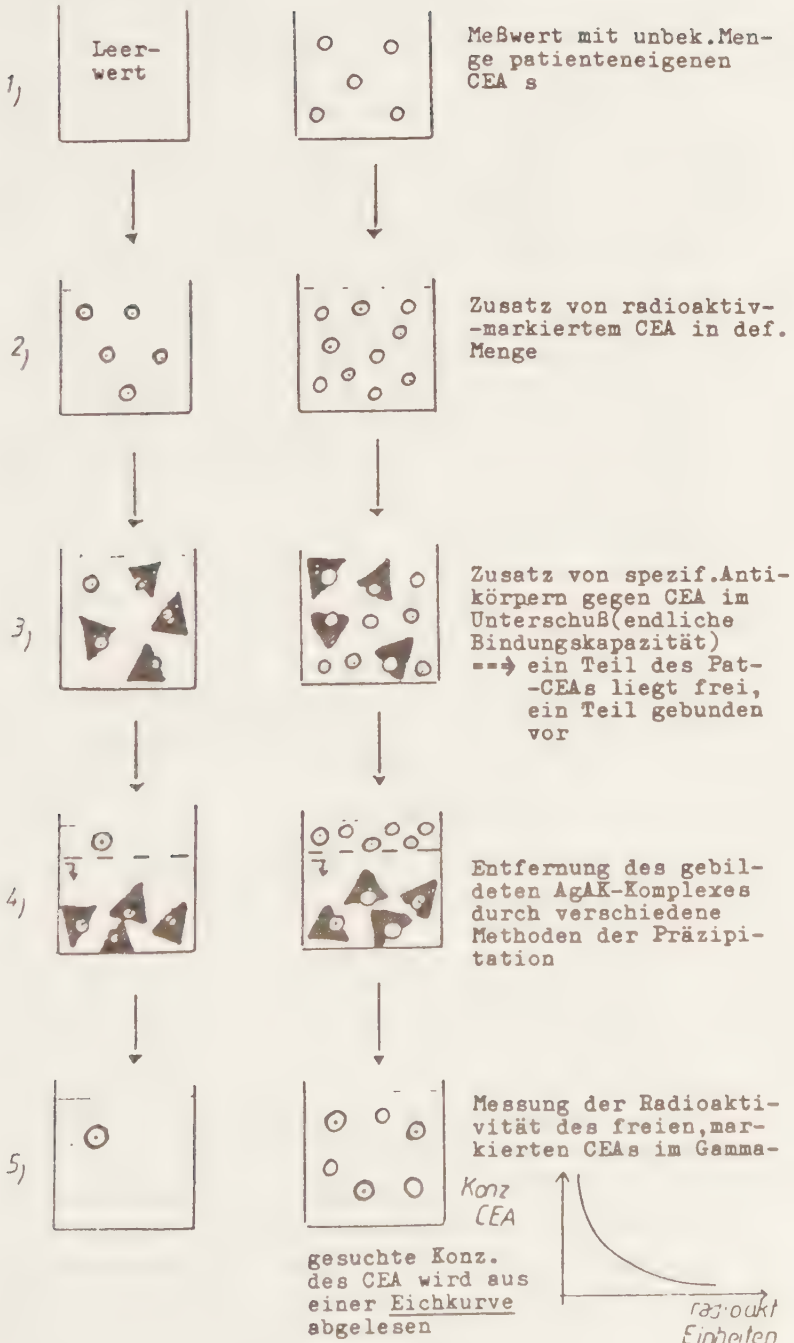
Die bisher üblichen Radioimmunoassays verfahren nach dem Prinzip der Bindungsinhibition:

Antiserum, Antikörper gegen CEA enthaltend, wird mit dem Patientenserum/-plasma inkubiert, ebenso eine bekannte, genau definierte Menge an radioaktiv markiertem, gereinigtem CEA. Jegliches unmarkierte CEA der Patientenprobe konkurriert mit dem radioaktiv-markierten, hinzugefügten CEA um die Bindung an den Antikörper (Abbildung 7)

Legende zu Abbildung 7:

- = patienteneigenes, nicht-markiertes CEA
- ⊙ = radioaktiv (J^{125}, J^{131})-markiertes CEA
- ▲ = spezifischer, unmarkierter Antikörper gegen CEA

ABBILDUNG 7



Der Antikörper-CEA-Komplex wird entweder

++ chemisch (Thomson, 1969; Hansen, 1971)

oder mit

++ Anti-Immunglobulin (Egan and Todd) präzipitiert.

Die Menge des restlichen freien, radioaktiven Markers im Überstand der Patientenprobe wird gemessen, mit Hilfe einer Eichkurve wird dieser Wert zur entsprechenden CEA-serum/-plasmakonzentration in Beziehung gesetzt.

Die Assays benutzen entweder Serum oder Plasma, bei einigen Tests ist es notwendig, das Serum/Plasma zunächst mit HClO_4 -Perchlorsäure (PCA), meist 1 molar, zu extrahieren, was zur Bezeichnung des 'indirekten Testes' führte, der zudem infolge Entfernung störender kreuzreagierender (Glyko)proteine (nicht jedoch NCA!) niedrigere Normalwerte ansetzt als die mit intaktem Serum arbeitenden 'direkten' Nachweismethoden (Egan und Todd).

Die von Thomson (1969)* und Hansen (1971) entwickelten Tests haben den Nachteil der langwierigen Untersuchung (5 d bei Thomson-Test) bzw. der langwierigen Dialyse zur Entfernung der überschüssigen PCA beim Hansen-Test. Auch die von Laurence et al¹⁶², Mach et al^{Tab.}, Ravry et al¹⁶³ modifizierten Tests (Thomson, Hansen, Egan) brachten keine entscheidenden Verbesserungen.

*(dieser Test wurde vor allem von

+ Zamcheck et al Adv Intern Med 19, 413, 1974

+ Munjal, Brady Digest Dis 23, 57, 1978

+ Khoo, Warner et al Int J Cancer 11, 681, 1973

verwendet.)

1973 wurde erstmals ein RIA für CEA von der FDA geprüft, und der nach der Hansen-Methodik konstruierte CEA-RIA von Hoffmann-LaRoche^{Inc.} für den kommerziellen Gebrauch zugelassen. Einige Veröffentlichungen zeigen eine Übereinstimmung der verschiedenen Tests in 70-80% (Kupchik et al¹⁶⁴, Laurence et al¹⁶²).

1980 wurden zwei 'solid phase' Tests der Fa. Abbott für CEA (RIA und EIA für CEA) von der FDA zugelassen; der Aufbau der solid-phase Tests liegt dem Sandwich-Prinzip zugrunde --} mit Antikörpern von Meerschweinchen gegen CEA beschichtete Kunststoffkugeln werden mit den Proben inkubiert, vorhandenes CEA an den Kugeln abgebunden,

ungebundenen Material herausgewaschen.

In Ergänzung zur Tabelle:

Vergleich angewandter Immunoassays für CEA aus:
Zamcheck et al Cancer Res 34,2131-36,1974

Untersucher	Extraktion	Komplex- präzipitation	notwendige zeit u. Probe	Normalwert in ng/ml
Thomson et al	1mPCA	50(NH ₄) ₂ SO ₄	5ml S/5d	42.5
Smith et al	1mPCA	"	1ml S/Pl,3d	41.3
Hansen et al	0.6mPCA	Z-gel	0.5ml Pl/1d	42.5
Lo Gerfo et al	0.6mPCA	"	1ml Pl/1d	42.5
Lauge et al	0.55mPCA	Hämagggl.in- hib.	2.5ml S/1d	45.0
Martin et al	Immunpräzip.-50(NH ₄) ₂ SO ₄ PCA		5ml S/6d	44.0
Egan and Todd	Ø	Anti-Ig-AKs	0.2ml 1. Puffer /1d	40-2.5(412.5)
Laurence et al	Ø	"	0.2ml Pl/2d	412.5
MacSween et al	Ø	"	2.5ul Pl,S/3d	45.0
Go et al	Ø	Z-gel	0.1ml Pl/2d	42.0
McPherson et al	Ø	Tube solid phase	1ml S/Pl,3d	42.5
Collar et al	Ø	RIEF-bindung	10ul/2h	42.5
CEA-RIA(Abbott)	Ø	Solid-Phase-	0.5ml Pl/S,5h	42.5
CEA-EIA(Abbott)	Ø	Test	0.5ml Pl/S,5h	42.5

* RIEP= Radioimmunoelktrophorese

#: Thomson et al Proc Natl Acad Sci USA 64:161-67,1969

#: Hansen et al N Engl J Med 285:138-41,1971

#: Egan and Todd Immunochemistry 9:289-99,72

ff.S.32:

Die an Polystyrolkugeln gebundenen CEA-moleküle werden beim CEA-RIA durch Inkubation mit J¹²⁵-markierten Antikörpern gegen CEA(Ziege) wiederum gebunden und durch Messung im Gammazähler quantitativ bestimmt.

Diese Methode ist einfacher handzuhaben und zeitlich günstiger, birgt jedoch den Nachteil der radioaktiven Messung mit der Erfordernis der entsprechend abgesicherten Einrichtungen.

Der in zunehmendem Maße Verbreitung findende CEA-EIA-Test von Abbott ist dem RIA der gleichen Firma vom zeitlichen Aufwand vergleichbar, allerdings durch Wegfall der radioaktiven Messung vereinfacht und ein ebenso zuverlässiges und sensibles Nachweisverfahren.

- * G.Wintzer⁺(Köln) zeigt in einer Vergleichsstudie 'Roche-RIA und Abbott-EIA' den Vorteil des letzteren an einem größeren Patientengut mit colorectalem CA auf,
- * R.Masayeff, R.Maiolini und B.Krebs(Nizza)⁺⁺ verglichen 'Abbott-EIA' mit dem 'RIA-cis(Sorin) und fällten ein positives Urteil für den CEA-EIA-Test, der durch hohe Spezifität eine geringere Störanfälligkeit gegen Kreuzreaktionen (geprüft: NCA, NCA-2, Antiglobulinfaktor) bietet, jedoch im Meßbereich von 0,5-7ng/ml eine Sensibilitätsschwäche aufweist, falls nicht auf extrapolierte Schwellenwerte zurückgegriffen werden soll.

(+, ++ aus:

Cancer Diagnostics Newsletter N°1, 1981,
Fa. Abbott,
Wiss.Ed. Prof. S.v. Kleist,
Bericht über das Symposium 26/27.11.'80 in Köln,
Ref. S.v. Kleist (Freiburg): CEA und andere
Tumormarker)

IV.2.*

Durchführung des CEA-EIA: Anti-CEA (Ziege) / Peroxidase (Meerrettich) Konjugat - Testes in unserem Labor

• (unter Zuhilfenahme der Testanleitung der Fa. Abbott, Deutsche Abbott GmbH, 6200 Wiesbaden)

- 1) Biologische Grundlagen des Testes
- 2) Benötigte Reagenzien und besondere Hinweise
- 3) Gewinnung und Vorbereitung der Proben
- 4) Testdurchführung
- 5) Besondere Behandlung von Proben mit $\text{CEA}_{\text{Pl./U.}} > 60 \text{ ng/ml}$
- 6) Angaben zur Empfindlichkeit, Wiederfindungsrate und Reproduzierbarkeit des Testes
- 7) Festlegung der Normalwerte
- 8) Kosten des Testes

ad 1) Biologische Grundlagen des Testes

- 'solid-phase' Test mit zugrundeliegendem Sandwich-Prinzip - Kunststoffkugeln (Polystyrol) mit Anti-CEA vom Meerschweinchen beschichtet $\bigcirc \leftarrow$ werden mit den Proben inkubiert (Standard-, Kontroll- und Patientenprobe) $\bigcirc \leftarrow \langle \text{CEA} \rangle$
 - falls CEA in der Patientenprobe positiv, wird dieses von dem Komplex gebunden,
 - ungebundenes Material in den Proben wird durch Waschen der Kugeln entfernt.
- anschließende Inkubation der Kugeln mit Anti-CEA von der Ziege und konjugiertem, Peroxidase-haltigem Meerrettichsubstrat:

$$\bigcirc \leftarrow \langle \text{CEA} \rangle + \text{Enzym} \rightarrow \bigcirc \leftarrow \langle \text{CEA} \rangle \text{Enzym}$$
 bei Anwesenheit von CEA in der Probe:
 - Bindung des Konjugates an die Kugel, nicht gebundenes Material wird durch Waschen entfernt.
- weitere Inkubation der Kugeln mit dem Enzymsubstrat (H_2O_2):

$$\begin{array}{c} \text{Enzym: Peroxidase} \\ \text{H}_2\text{O}_2 \xrightarrow{\quad} \text{H}_2\text{O} + \text{O} \\ \quad \quad \quad \downarrow \\ \quad \quad \quad \text{OPD} + \text{O} \longrightarrow \end{array}$$
 Farbreaktion bei positiver Probe bei 492 nm photometrisch erfaßbar
 (o-Phenyldiamin x 2 HCl)

ergibt eine Färbung, deren Intensität der Menge an gebundenem Anti-CEA: Peroxidase-Konjugat $\propto E$ proportional ist.

- * durch Zusatz von 1nHCl wird die Enzymreaktion durch Eiweiß-fällung gestoppt, die Intensität bei 492nm spektralphotometrisch bestimmt; dabei ist innerhalb des Meßbereiches des Testes die Farbintensität der CEA-konzentration proportional.
- * Auftragen der CEA-Konzentrationen (x-Achse) der Standards gegen die Extinktionswerte (y-Achse) $\rightarrow$ Standard(Eich-)kurve, aus der das Ablesen unbekannter Konzentrationen möglich ist.
- ** Der CEA-EIA-Test ist
 - ein direkter 'solid-phase-Test', nach dem Sandwich-Prinzip,
 - verwendet Serum und Plasma,
 - einfach durchführbar, zeitlich günstig,
 - besitzt keinen Dialyseschritt,
 - verwendet kein radioaktives Material,
 - weist durch Verwenden zweier verschiedener Antikörper gegen CEA hohe Spezifität auf.

ad 2) Benötigte Reagenzien und besondere Hinweise:

- * Anti-CEA-Antikörper von der Ziege mit Peroxidase-reichem Meerrettich-Konjugat $\cdot E$, Konzentration mindestens 0,05 $\mu\text{g/ml}$ in TRIS-Puffer mit Proteinstabilisator und Konservierungsmittel 0,01% Thiomersal
- * Anti-CEA-Antikörper (vom Meerschweinchen)-beschichtete Kunststoff(Polystyrol-)kugeln in TRIS-Puffer mit Konservierungsmittel 0,01% Natriumacid
- * Extraktionspuffer für CEA, 0,2m Na-acetat mit Konservierungsmittel 0,01% Thiomersal
- * Human-CEA-standards 0 / 1,5 / 3 / 10 / 20 ng/ml in Acetatpuffer mit Proteinstabilisator und Konservierungsmittel 0,01% Thiomersal
- * Positive Kontrolle : 15 $\pm$ 5ng Human-CEA/ml Kälberserum (mit bezeichnetem Sollwert), ebenfalls in 0,01% Thiomersal

- * OPD= o-Phenyldiamin x 2 HCl in Tablettenform
- * Lösungsmittel für OPD, Citrat-Phosphatpuffer, enthält 0,02% H_2O_2 , Konservierungsmittel 0,01% Thiomersal
- * 1n HCl
- * bei Entnahme der Reagenzien müssen:
 - bakterielle Kontamination und
 - Kontakt mit oxidierenden Substanzen vermieden werden.
- * die Reagenzien müssen bei 2-8°C aufbewahrt werden und sollen vor Gebrauch erwärmt werden;
Haltbarkeit beträgt: 3 Monate

ad 3) Gewinnung und Vorbereitung der Proben

Wie unter III erwähnt, wurden je 10ml Blut (Plasma) und Urin aus dem Urinal mittels Sarstedt^R Blut-/Urinmonovetten mit Trennmittel (beschichtete Kugeln) entnommen:

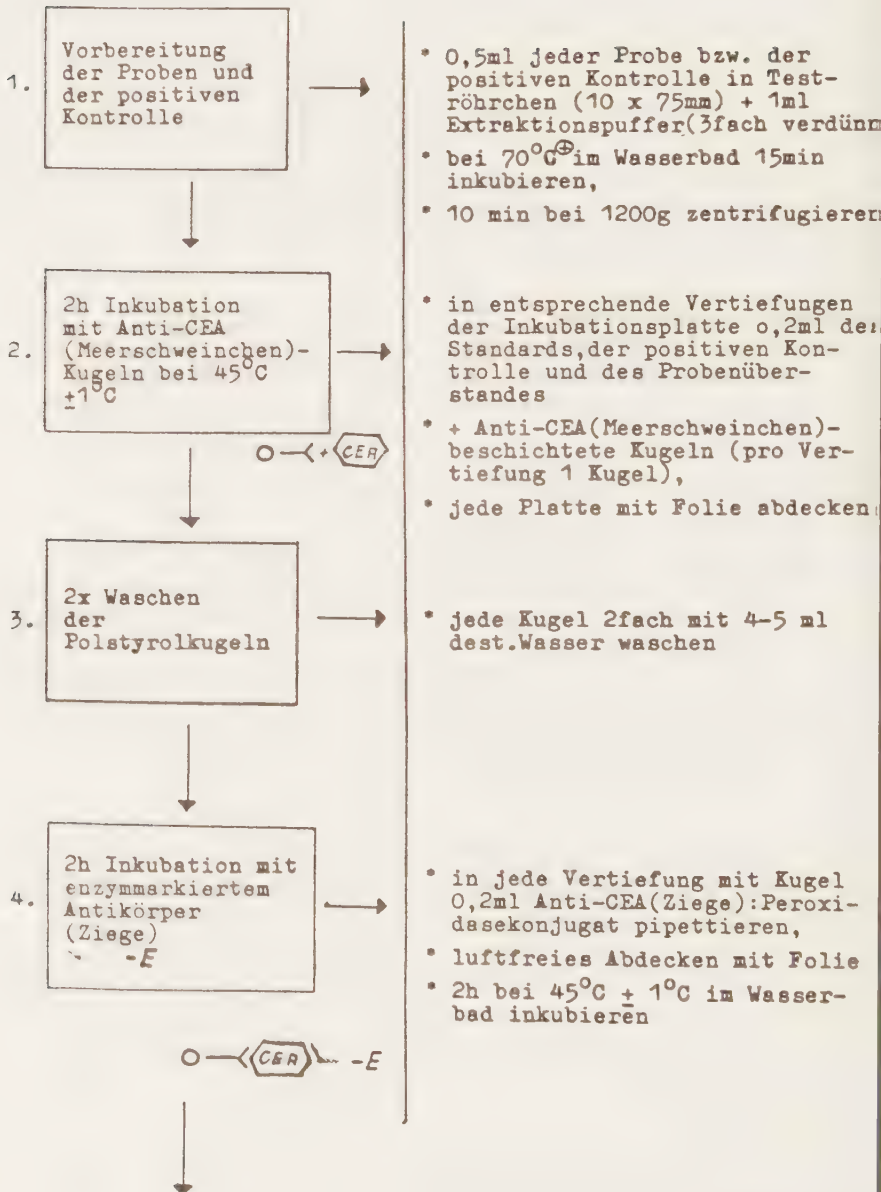
- a) in der Poliklinik, von wo ich die gerade entnommene Probe direkt ins Labor brachte,
- b) durch den HA/PA/Klinik, die uns Serum oder Plasma in unseren Monovetten, Metall-oder Plastikverpackt, zurückschickten (nicht länger als 2 Tage Postweg) ; nach Erhalt direkt ins Labor,
- c) aus der Diskonie Kreuznach bzw. von einem Mainzer KA¹⁵⁸, wo ich die Proben entnahm/abholte und direkt ins Labor brachte; in der KA-Praxis wurden die Proben bis zum Abholen bei 4°C maximal 4h aufbewahrt.

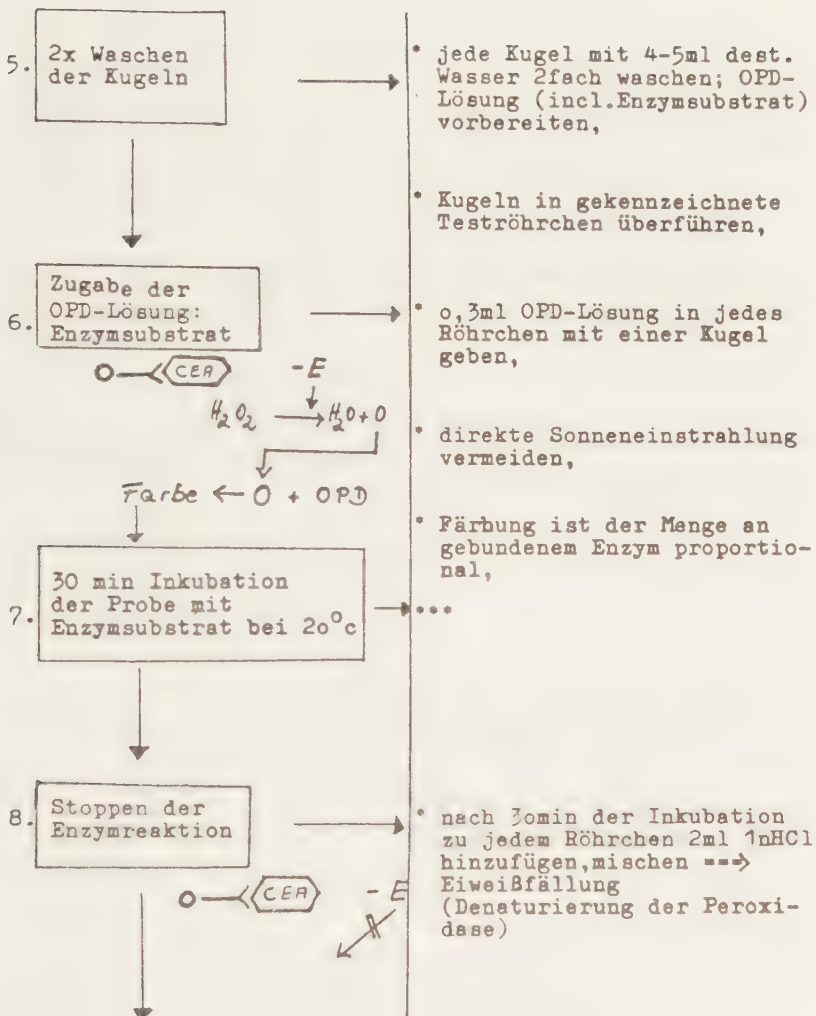
Im Labor wurden die Proben entweder am selben Tag (innerhalb 24h) verarbeitet oder maximal 14 Tage lang tiefgefroren, bis genug =44 Proben für einen Kit vorhanden waren.

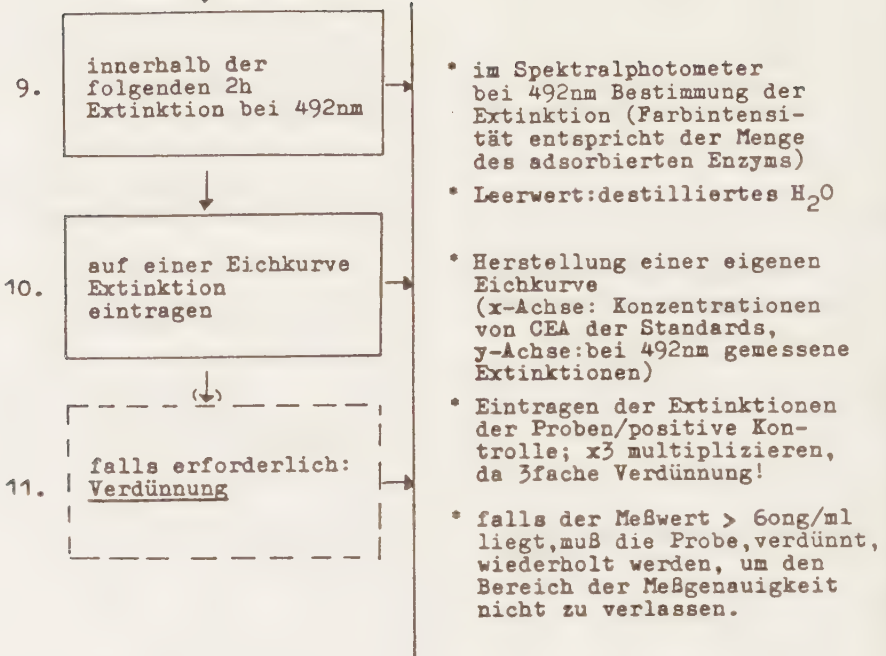
Vor Gebrauch der Proben wurden diese langsam erwärmt (auf Raumtemperatur); bei jeder Bestimmung der Patientenproben liefen die Standards und die positive Kontrollprobe als Doppelbestimmung mit.

4) Testdurchführung:

Abbildung 8 :







ad 5) Besondere Behandlung von Proben mit CEA-gehalt
> 60ng/ml:
(vergleiche den Ergebnisteil!)

Falls bei der ersten Messung der CEA-wert oberhalb von 60ng/ml liegt, verläßt der resultierende Wert die Sicherheitszone des Testes, so daß eine Probe oberhalb dieser Grenze wiederholt werden muß.

Zum hitzebehandelten Überstand der Probe gibt man je nach Verdünnungswunsch ein geeignetes Volumen des 0 ng/ml CEA-Standards und untersucht wie oben ausgeführt:

1:10 Verdünnung = 0,1ml Probe + 0,9ml Standard

Bei Berechnung des endgültigen Wertes muß die Verdünnung in der Multiplikation berücksichtigt werden - statt x3 muß also mit 30, 300, 3000 etc. multipliziert werden.

ad 6) Angaben zu :

- * Empfindlichkeit des Testes : 0,5ng/ml
- * Wiederfindungsrate des Testes: 93-96% im hitzebehandelten Überstand der Probe
- * Reproduzierbarkeit des Testes: für die intra-assay-Reproduzierbarkeit wird von Abbott je nach $\bar{x}$ ein Variationskoeffizient von 2,2 - 5,9 % angegeben, die inter-assay-Reproduzierbarkeit beträgt je nach $\bar{x}$: VK von 4,3 - 5,9%

ad 7) Festlegung der Normalwerte:

Die Fa.Abbott legt ihrem CEA-EIA-Test den an einer Stichprobe gefundenen Normalwert von 2,5ng/ml zugrunde; dabei hatten in einer Normalpopulation von 1020 Rauchern und Nichtrauchern 88% einen CEA-Wert von $\leq$ 2,5ng/ml, 98% lagen unter 5ng/ml.

ad 8) Kosten des Testes:

Der Test wird von unserem Labor für 475,-DM +13% MwSt(= 61,75-DM) /kit bezogen; pro kit werden 44 Proben getestet, d.h. auf jede Probe entfallen 12,20 DM .

Die CEA-bestimmungen werden z.Zt. noch gebührenfrei für den Antragsteller zu Lasten des Tumorzentrums Mainz durchgeführt.

ad 4) Testdurchführung N^o1:

durch die Hitzebehandlung der Proben soll bei 70°C eine zumindest teilweise Denaturierung der Begleitproteine in Plasma/Serum/Urin erfolgen (CEA bei diesen Temperaturen relativ resistent), so daß bei dieser indirekten Methode auf den niedrigeren Normalwert zurückgegriffen werden kann. Ebenso spielt eine Proteinurie wie Wu et al(Biochem Med 14(3):305-16,1975) sie als Störfaktor für die Bestimmung des CEA im Urin nennt, keine Rolle mehr, da Albumine hitzelabil sind.

V. Resultate und Vorauswahl

V.1. I. Patientenkollektiv mit Harnableitung aus Tumoranamnese

Von den n=49 Patienten mit Zustand nach BCA und Anlegung einer 'urinary diversion' erhielt ich im Kollektiv der n=45 tumorfreien Patienten folgende Ergebnisse (Urliste):

Ableitungsart	Pat No	Alter in Jahren	Geschlecht	postop. Zeit in Jahren	tumorfreie Zeit in Jahren	CEA-plasma (ng/ml) 2.5	CEA-Urin (ng/ml) 2.5	pathologische Veränderungen
---------------	--------	-----------------	------------	------------------------	---------------------------	------------------------	----------------------	-----------------------------

Ileum-conduit	1	49	Q	8	8	2.6	372	- - -
CC	1	46	♂	5	5	1.2	250	- - -
CC	2	47	♂	3	3	1.5	600	- - -
CC	3	64	♂	5	5	1.5	176	- - -
CC	4	68	♂	5	5	1.8	253	2. nach ausgeheilter Hepatitis S
CC	5	53	♂	5	5	1.9	800	- - -
CC	6	69	♂	4	4	2.3	280	- - -
CC	7	53	♂	5	5	2.5	998	gGT leicht erhöht
CC	8	55	♂	2	1*	2.6	490	--(:lokales Rez. 12/81)
CC	9	61	♂	5	5	2.7	440	Adipositas, Diabetes
CC	10	59	♂	7	7	3.4	6.9	2. n. Rep. A, Matrixstein links, Urikostatika
CC	11	65	♂	4	4	3.5	1785	chron. Raucherbronchitis, pectang. Beschw.
CC	12	47	♂	4	4	4.0	886	Stoma ekzematös-naß
CC	13	68	♂	5	5	4.2	1585	gGT erhöht, Cholesterin erhöht
CC	14	68	♂	3	3	6.6	2080	- - -
CC	15	41	♂	3	3	8.2	426	- - -
CC	16	72	Q	11	11	11.7	1.8	Diabetes, Adipositas, Herzinsuffiz. m. Leberstauung, Ascites, Ödeme bekannte Gallensteine

ff. S. 42

HDI	1	53 ♂	3	3	2.3	-	- - -
HDI	2	62 ♂	3	3	2.5	-	- - -
HDI	3	61 ♂	2	2	2.6	-	- - -
HDI	4	52 ♂	2	2	2.9	-	- - -
HDI	5	68 ♂	11	11	2.9	-	- - -
HDI	6	56 ♂	7	7	3.0	-	chron. progr. Hep. B Alterstbc
HDI	7	57 ♂	5	3*	3.5	-	- *Tu-rez.79
HDI	8	62 ♂	10	10	3.6	-	- - -
HDI	9	66 ♂	7	7	3.8	-	Nephrolithiasis + Polycyste li oben
HDI	10	68 ♀	7	7	3.8	-	(CollumCA mit Ure- thraerez=Diagnose)
HDI	11	60 ♀	4	4	4.0	-	- - -
HDI	12	49 ♂	3	3	4.1	-	- - -
HDI	13	64 ♂	7	7	4.2	-	Z.n.Hep.A,chron. Bronchitis
HDI	14	46 ♂	5	5	4.7	-	- - -
HDI	15	37 ♂	2	2	4.7	-	- - -
HDI	16	49 ♀	7	7	4.9	-	- - -
HDI	17	69 ♀	2	2	5.3	-	Analgetikakonsum, bek.Sigmadivertiku- lose
HDI	18	70 ♂	6	6	5.4	-	bek.Darmpolypen
HDI	19	67 ♀	2	2	5.9	-	NBKS-aufstau li ge- ring
HDI	20	59 ♀	5	5	6.1	-	- - -
HDI	21	66 ♂	7	7	6.1	-	- - -
HDI	22	55 ♀	8	8	6.2	-	chron.Raucher- bronchitis
HDI	23	56 ♀	7	7	6.7	-	li obere Nierenpol- cyste
HDI	24	64 ♀	4	4	6.8	-	- - -
HDI	25	59 ♂	14	14	7.1	-	- - -
HDI	26	55 ♂	4	4	7.3	-	- - -
HDI	27	59 ♂	3	3	8.7	-	leicht erhöhte Leberenzyme
HDI	28	68 ♀	8	8	9.6	-	- - -

*(nach Ergebnissen von Zimmermann et al Cancer 46,1802-
-09,1980, scheint eine leichte renale Dysfunktion mit
NBKS-aufstau den CEAtest nicht zu beeinflussen)

Bei Betrachtung der Grundgesamtheit aller tumorfreier n"= 45 Patienten (Ileumconduit, Colonconduit, HDI) lag der Anteil pathologischer CEA-Plasmawerte bei 80%; unter den CC-Trägern lagen 9 von 16 =56,25% der Plasmawerte >2,5ng/ml, bei den HDI-Trägern waren es gar 26 von 28 Patienten = 92,86% pathologische Werte. Die einzige Patientin mit Ileumconduit lag mit einem CEA-Plasmawert von 2,6ng/ml knapp über der Normgrenze.

Die Spannweite der CEA-Plasmawerte insgesamt betrug unter den tumorfreien Patienten 10,5ng/ml, wobei der maximale Wert 11,7ng/ml, -der minimale Wert 1,2ng/ml erreichten; wegen des durch Ausreißer verzerrten Bildes bei Erstellung der Spannweite wurde der Median berechnet: er lag in der Gruppe der CC-Träger bei 2,65ng/ml, d.h. knapp über der Normgrenze, während er bei den HDI-Trägern bei 4,7ng/ml und damit deutlich im pathologischen Bereich lag. Damit tritt der in der Gruppe der CC-Träger und insgesamt maximale Wert von 11,7ng/ml eher als Ausreißerwert hervor, bzw. häufen sich in der HDI-Trägergruppe die Mehrzahl der Werte in einem höheren pathologischen Bereich.

Da bei den HDI-Trägern aus vorgenannten Gründen kein Urin zur CEA-Bestimmung entnommen wurde, gingen in die Betrachtung der CEA-Urinwerte nur tumorfreie Ileumconduit(n=1)- und Colonconduitträger(n = 16) ein; von ihnen wiesen insgesamt 88,24% einen erhöhten CEA-Urin-Spiegel auf, wobei die meisten Werte beträchtlich über der genannten Normgrenze lagen: die einzige Patientin mit Ileumconduit zeigte einen CEA-Urinwert von 372ng/ml (= 12fache des Normalwertes), - der minimalste CEA-Urinwert unter den CC-Trägern betrug 1,8ng/ml, der höchste Wert lag bei 2080ng/ml, was dem 7fachen des oberen Normalwertes entspricht.

Die Spannweite der CEA-Urinwerte lag demzufolge bei 2078,2ng/ml, wobei auch dieser Wert beträchtlich durch Ausreißer verzerrt wird, der Median mit 465ng/ml wesentlich bessere Auskunft über das Maß der CEA-Erhöhungen im Urin gibt; unter 10ng/ml lagen $n_{\text{gesamt}}=17$ Patienten nur 2 Werte (=11,8%), 8 Werte (=47,1%) lagen unter 500ng/ml, 4 Werte (=23,5%) lagen unter 1000ng/ml und 3 Werte (=17,6%) überstiegen die 1500ng/ml -Grenze.

Unter den $n_1=4$ Tumor-positiven Patienten wurden erheblich unterschiedliche Werte erhoben:

Ableitungsart	Pat No	Alter in Jahren	Geschlecht	postoperative Zeit in Jahren	CEA-Plasma in ng/ml	CEA-Urin in ng/ml	pathologische Veränderungen
CC	1	50	♂	5	2.4	160	osteolytische Metast. Atlasbogen, Unterkiefer bek. Lebercirrhose
HDI	2	53	♂	6	6.6	-	Metast. LWK 3/4
HDI (PCA)*	3	70	♂	7	2.1	-	multiple Skelettmetastasen chron. Raucherbronchitis
HDI	4	41	♀	3	750	-	Nebennierenmetastase

* PCA=Prostatacarcinom als Ausgangsdiagnose

Die Patientin mit der offenbar CEA-wirksamen Metastase in der Nebenniere erreichte einen CEA-Plasmawert von 750ng/ml, der nach Entfernung der Filie auf 14,3 ng/ml sank; bei zwei weiteren tumor-positiven Patienten mit genau lokalisierten Metastasen und anerkannten, möglichen CEA-wirksamen Parametern wie 'Lebercirrhose' und 'chronische Raucherbronchitis' lag der CEA-Plasmawert im Normalbereich; davon zeigte der CEA-Urinwert des einzigen CC-Trägers unter den tumorpositiven Patienten trotz nicht-urogenitaler Lokalisation der Metastasen eine Erhöhung auf 160ng/ml, was dem ca. 5fachen des oberen Normalwertes entspricht. Der Patient N°2 mit einer Metastase von LWK 3/4 zeigte eine erhebliche CEA-Plasmaerhöhung auf 6,6ng/ml, die auch deutlich über der Grauzone von 2,5 - 5ng/ml liegt, ohne daß weitere CEA-wirksame Faktoren bekannt wären.

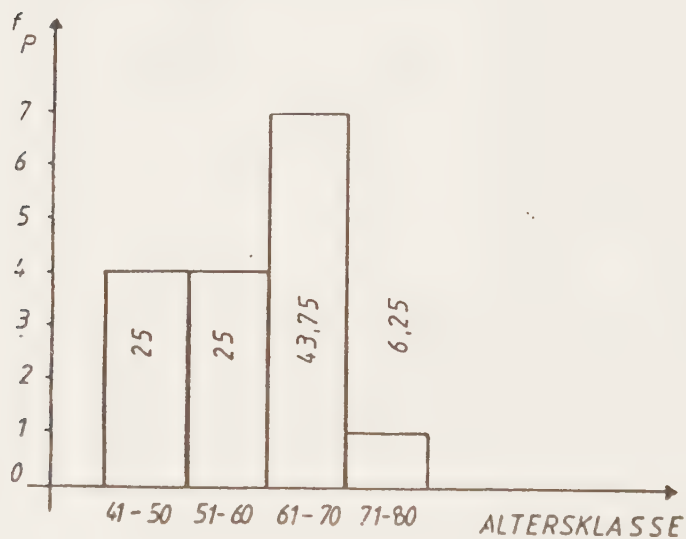
Zur differenzierteren Beurteilung der eventuell mit CEA-erhöhungen korrelierbaren Parameter wurde das Kollektiv der ehemaligen, jetzt tumorfreien Patienten in zwei Teilkollektive von $n_1=16$ CC- und $n_2=28$ HDI-Trägern aufgeteilt; die einzelne Ileumconduitträgerin wurde mit den erhobenen Werten schon genannt, jedoch nicht bei den CC-Trägern mitgewertet.

ABBILDUNG 9

f_p	Altersklasse
4	41-50
4	51-60
7	61-70
1	71-80
$n=16$	

ALTERSVERTEILUNG VON $n=16$

TU-FREIEN COLONCONDUIT TRÄGERN



Die Abbildung 9 gibt Auskunft über die Altersverteilung der CC-Träger: ca. 44% der Patienten verteilen sich auf die Altersklasse 61-70 Jahre, jeweils 25% der Patienten sind in den Altersstufen 41-50 und 51-60 Jahre zu finden. Dabei beträgt die absolute Anzahl in den Gruppen I und II je 4 Patienten, in Gruppe III 7 und in Gruppe IV 1 Patient, woraus die Relativität der prozentualen Verteilung ersichtlich wird, wenngleich die Altersverteilung in der Gruppe der HDI-Träger mit 46,43% in der Gruppe der 61-70jährigen Patienten nicht wesentlich unterschiedlich ist.

Obwohl nur in zwei Fällen (Patient N^o 11 und 16) anerkannt CEA-wirksame Faktoren sowie in weiteren 5 Fällen (Patient N^o 7, 9, 10, 12, 13) auf CEA nicht oder in unbewiesener Weise sich auswirkende pathologische Veränderungen vorlagen, verteilten sich 56,25% der CEA-Plasmawerte dieser Gruppe auf den pathologischen Bereich von 2,5ng/ml mit einer Bevorzugung der Bereiche von 2,6 - 4,0ng/ml, wie aus der Aufteilung der CEA-Plasmawerte auf verschiedene CEA-werteklassen und dem Median von 2,65ng/ml hervorgeht (siehe Abbildung 10) .

Einzelne Patienten dieser Gruppe zeigten interessante Wert-Parameterkonstellationen:

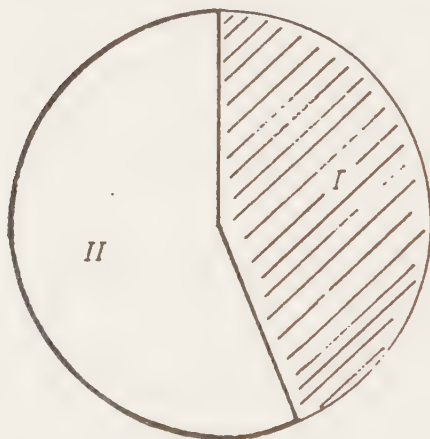
Die Patientin N^o 16 mit einem CEA-Plasmawert von 11,7ng/ml lag bereits deutlich über der dem Einfluß benigner Erkrankungen eher gerecht werdenden Schwelle von 5-7 ng/ml; dieser auch für benigne Erkrankungen (wie sie bei der Patientin vorliegen) hohe CEA-Plasmawert ist in diesem Fall möglicherweise durch die additive Wirkung mehrerer, CEA-positivierender Faktoren erklärbar.

Der Patient N^o 11 mit chronischer Raucherbronchitis -ebenfalls einem anerkannt CEA-wirksamen Faktor - lag dagegen mit seinem Wert von 3,5ng/ml in der von Pulmonologen hervorgehobenen Grauzone von 2,5 - 5(-7)ng/ml.

ABBILDUNG 10

CEA-Plasma klassen	Häufigkeit f
≤ 1	-
1.1 - 2.0	5
2.1 - 3.0	4
3.1 - 4.0	3
4.1 - 5.0	1
5.1 - 6.0	-
6.1 - 7.0	1
7.1 - 8.0	-
8.1 - 9.0	1
9.1 - 10.0	-
> 10.0	1
	n= 16

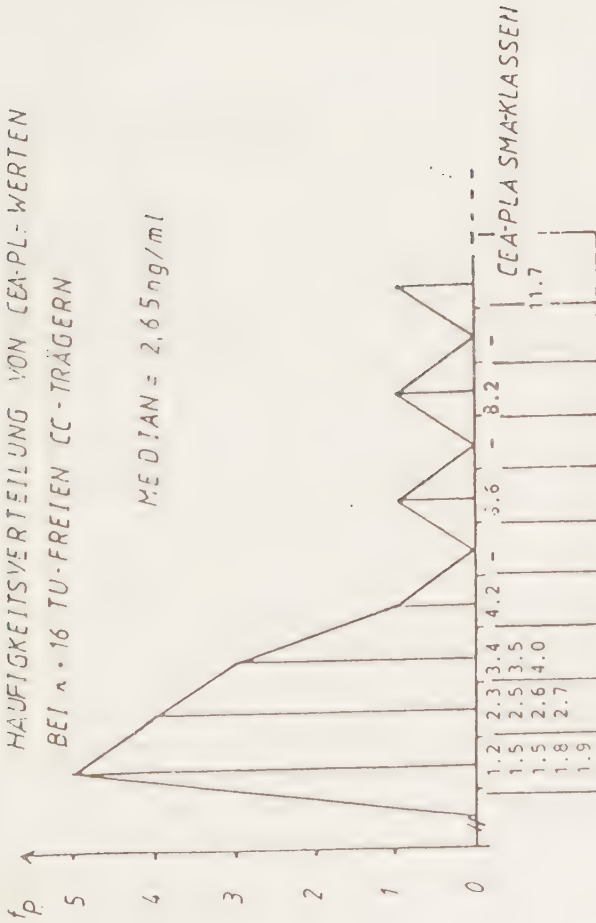
ANTEIL PATHOLOG. CEA-PLASMAWERTE



I : WERTE $\leq 2,5 \text{ ng / ml}$ = 43,75%

II : WERTE $> 2,5 \text{ ng / mL}$ = 56,25%

ff. ABILDUNG 10



Bei den weiteren fünf Fällen mit pathologischen, aber auf CEA nicht oder in unbewiesener Weise wirkende Faktoren wurden Werte von 2,5ng/ml bis 4,2ng/ml erhoben, die damit ebenfalls der Grauzone von 2,5 - 5(-7)ng/ml zuzuordnen sind.

Von den restlichen 9 Patienten, denen keinerlei pathologische Veränderungen in Rechnung gestellt werden konnten, lagen immerhin 6 = 67% der Werte über dem Normbereich zwischen 2,5 und 8,2 ng/ml.

Wie bereits betont, sollte wegen der geringen Patientenzahl in dieser Stichprobe sowie der Bevorzugung einer bestimmten Altersklasse und unter Berücksichtigung des nur gering über der Normgrenze liegenden Medians den erhöhten CEA-Plasmawerten dieser Gruppe keine allzugroße Relevanz zugeordnet werden.

Die bei den CC-Trägern ebenfalls ermittelten CEA-Urinwerte ergaben eine auffälligere Verteilung; mit einem Anteil von 87,5% der Werte über 30ng/ml und einer Häufung in den Bereichen 201-300 und 401-500ng/ml, was mit dem Median von 465ng/ml in etwa übereinstimmt, sowie Spitzenwerten von 1585/1785/2080 ng/ml waren sie i. Mittel auf das 7-10 fache bzw. 13-17 fache des oberen Normalwertes erhöht, kletterten jedoch auch bis zum 70 fachen des Normalwertes.

Hierbei erscheint interessant, daß die Patientin mit dem maximalen CEA-Plasmawert von 11,7ng/ml den niedrigsten CEA-Urinwert mit 1,8ng/ml aufweist, und sich 4 der 5 weiteren Fälle mit pathologischen Veränderungen auf Werte zwischen 440 und 1585 ng/ml verteilen; der fünfte Patient mit einer CEA-Plasmaerhöhung von 3,4 ng/ml zeigt einen normalen CEA-Urinwert von 6,9ng/ml, der Patient mit der chronischen Raucherbronchitis und einem CEA-Plasmawert von 3,5ng/ml reiht sich mit dem CEA-Urinwert von größer als 1500 ng/ml in die Spitzenwerte ein.

Alle übrigen 9 Patienten ohne pathologische Veränderungen verteilen sich auf einen breiten Raum der für unser Kollektiv relativ mäßig erhöhten CEA-Urinwerte von 176 - 998 ng/ml und einem Wert über 2000 ng/ml.
(siehe dazu Abbildung 11)

Um eine mögliche Abhängigkeit des CEA-Plasma/-Urin-wertes von verschiedenen, dem Kollektiv eigenen Parametern, wie

--- Beeinflussung des CEA-Urinwertes durch den CEA-Plasma-spiegel,

--- Beeinflussung des CEA-urinwertes durch Alter und postoperative Zeitspanne,

aufzudecken, wurden die jeweiligen CEA-Plasma/-urinwerte mit der entsprechenden, quantifizierbaren Größe korreliert. Da sich unter den CC-Trägern nur eine Q befand, war hier eine getrennte Betrachtung der Werte nach Geschlecht nicht möglich.

Bei der graphischen Darstellung wurde jeweils die vorgegebene, als fest und unabhängig geltende Größe = x gesetzt, und die variable, abhängige Zielgröße als y-Funktion von x bestimmt.

Zugunsten der Übersichtlichkeit der Punktwolken wurde bei einigen Darstellungen die Logarithmusfunktion auf Abszisse u./oder Ordinate gewählt.

(Beachte:
der Pears'sche Korrelationskoeffizient $r = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{(n-1) s_x \cdot s_y}$
ist per def. nur bei linearer Abhängigkeit und normalverteilten Variablen aussagekräftig; dies gilt für unsere Stichprobe nur bedingt (s. Alters- und Geschlechtsverteilung); dennoch ist eine Aussage über die Abhängigkeit zweier einfacher Parameter wie in unserem Beispiel mit graphischer Kontrolle mit hinreichender Sicherheit möglich und wurde deshalb hier benutzt.)

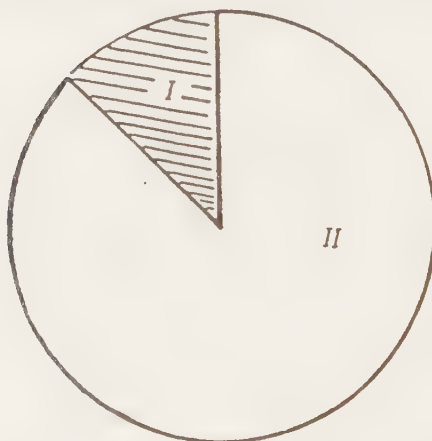
Bei Darstellung der CEA-Urinwerte in Abhängigkeit von den dazugehörigen CEA-Plasmawerten (Abbildung 12) wurde graphisch und rechnerisch mit einem $r = 0,06$ kein Zusammenhang deutlich, sieht man von zwei Ausreißerwerten ab, die den tatsächlichen r zu diesem Wert herunterziehen, so errechnet sich ein der graphischen Darstellung eher entsprechender Wert für $r = +0,47$.

Da hierbei nur 14 Wertepaare in die Korrelation eingehen, und die entnommenen Plasma- und Urinwerte als zeitliche Zufallsabbildungen komplizierten, individuellen Schwankungen unterliegen, weiterhin nicht von allen Patienten CEA-Plasma-/Urin-verlaufskontrollen zur Prüfung dieser leicht positiven Korrelation vorliegen, muß dieses Ergebnis mit Zurückhaltung betrachtet werden, zumal unter den Patienten dieser Gruppe invers korrelierte Beispiele vorliegen:

ABBILDUNG 11

CEA-Urin- werteklassen	Häufigkeit f
I < 100	2
II 101-200	1
III 201-300	3
IV 301-400	-
V 401-500	3
VI 501-600	1
VII 601-700	-
VIII 701-800	1
IX 801-900	1
X 901-1000	1
:	:
XI > 1001	3
	$n = 16$

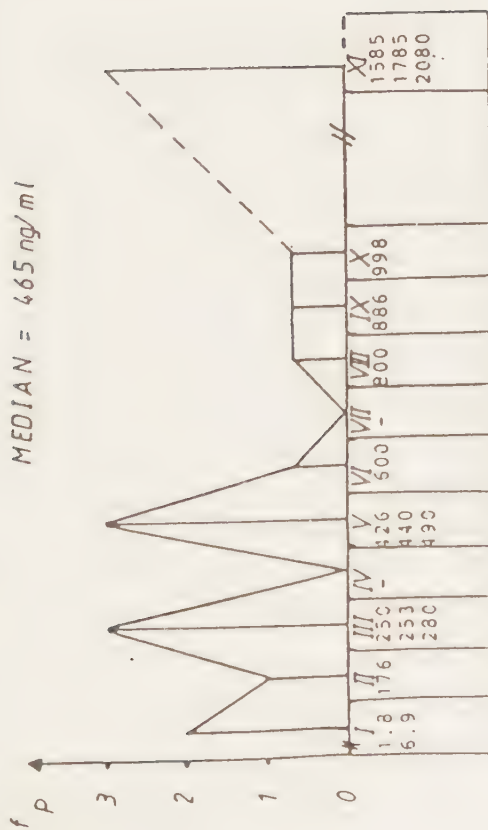
ANTEIL PATHOLOGISCHER CEA-URIN-WERTE



I : WERTE $\leq 30 \text{ ng/ml} = 12,5\%$

II : WERTE $\geq 30 \text{ ng/ml} = 87,5\%$

ff. ABBILDUNG 11



Patientin N^o16 weist bei CEA_{Plasma} von 11,7ng/ml einen CEA-urinwert von 1,8ng/ml auf, mit U_{rin}werten von 800 und 886 ng/ml kommen sowohl normale (1,9ng/ml) als auch erhöhte Plasmawerte von 4,0ng/ml vor.

CEA-Plasmawerte von 2,5ng/ml mit CEA-Urin von 998ng/ml stehen damit Wertepaaren von :

--- 8,2ng/ml CEA-Pl. // 426ng/ml CEA-Urin

--- 3,4ng/ml CEA-Pl. // 6,9ng/ml CEA-Urin

gegenüber (inverse Korrelation) und schwächen die aus der Gesamtheit der Wertepaare errechnete schwach positive Korrelation von +0,47 ab.

Bei Darstellung der Einflußgröße :Alter auf CEA-Plasmawerte der Patienten erhielt ich dagegen nur diffuse Punktwolken ohne graphisch oder rechnerisch zu ermittelnden Zusammenhang ($r = +0,21$) , wie dies auch bei genauerer Betrachtung der den jeweiligen Krankheitsgruppen zugeordneten Werte deutlich wird. So liegt bei einem 47jährigen Patienten ein CEA-Plasma von 1,5ng/ml vor, während ein anderer, ebenfalls 47jähriger Patient einen CEA-Plasmaspiegel von 4,0ng/ml aufweist. Der Wert von 1,5ng/ml kommt bei einem 47jährigen und einem 64jährigen Patienten vor, bei zwei 68jährigen Patienten stehen sich CEA-Plasmawerte von 1,8 und 4,2ng/ml gegenüber (Abbildung 13).

Die graphische und rechnerische Darstellung der Beziehung Alter $\rightarrow$ Urin-CEA (Abbildung 14) zeigt unter Einbeziehung sämtlicher Wertepaare einen r von + 0,16 , ohne drei abgelegene Werte erhöhte sich der Korrelationskoeffizient auf einen nicht aussagekräftigeren Wert von $r = + 0,33$, der jedoch in Anbetracht der bereits erwähnten geringen Anzahl der Patienten dieser Gruppe nicht verwertbar erscheint.

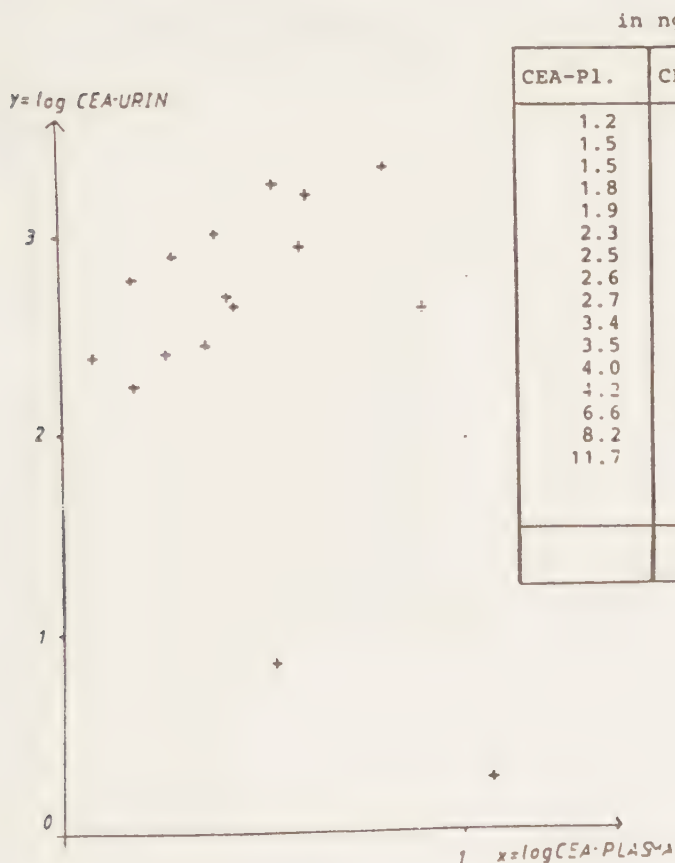
Auch vom postoperativen Zeitintervall konnte kein Bezug zu den CEA-werten in Plasma und Urin hergestellt werden ($r_{pl} = 0,48$ ohne graphisch entsprechende Verteilung und $r_u = - 0,14$) Abbildung 15 und 16.

ABBILDUNG 12

KORRELATION VON CEA-PLASMA-UND-URIN-WERT

BEI n=16 TU-FREIEN COLONCONDUIT-TRÄGERN

$r = +0,06$



CEA-Pl.	CEA-Urin
1.2	250
1.5	600
1.5	176
1.8	253
1.9	800
2.3	280
2.5	998
2.6	490
2.7	440
3.4	6.9
3.5	1785
4.0	886
4.2	1585
6.6	2030
8.2	426
11.7	1.8
n=16	

ABBILDUNG 13

ABHÄNGIGKEIT DER CEA-PLASMA-WERTE VON ABSOLUTEN

ALTER BEI $n = 16$ TUMOREN COLONCANCERTRÄGERN

$r = +0,21$

log CEA PLASMA



Alter in Jahren	CEA im Plasma
41	8.2
46	1.2
47	1.5
47	4.0
53	2.5
53	1.9
55	2.6
59	3.4
61	2.7
64	1.5
65	3.5
68	4.2
68	6.6
63	1.8
69	2.3
72	11.7
n=16	

ABBILDUNG 14

ABHÄNGIGKEIT DES CEA-URIN-WERTES

VOM ABSOLUTEN ALTER BEI $n=16$ TU-

FREIEN COLONCONDUIT-TRÄGERN

$$r = +0,16$$

Alter in Jahren	CEA URIN
41	426
46	250
47	600
47	886
53	998
53	800
55	490
59	6,9
61	440
64	176
65	1785
68	1585
68	2080
68	253
69	280
72	1,8
	$n = 16$

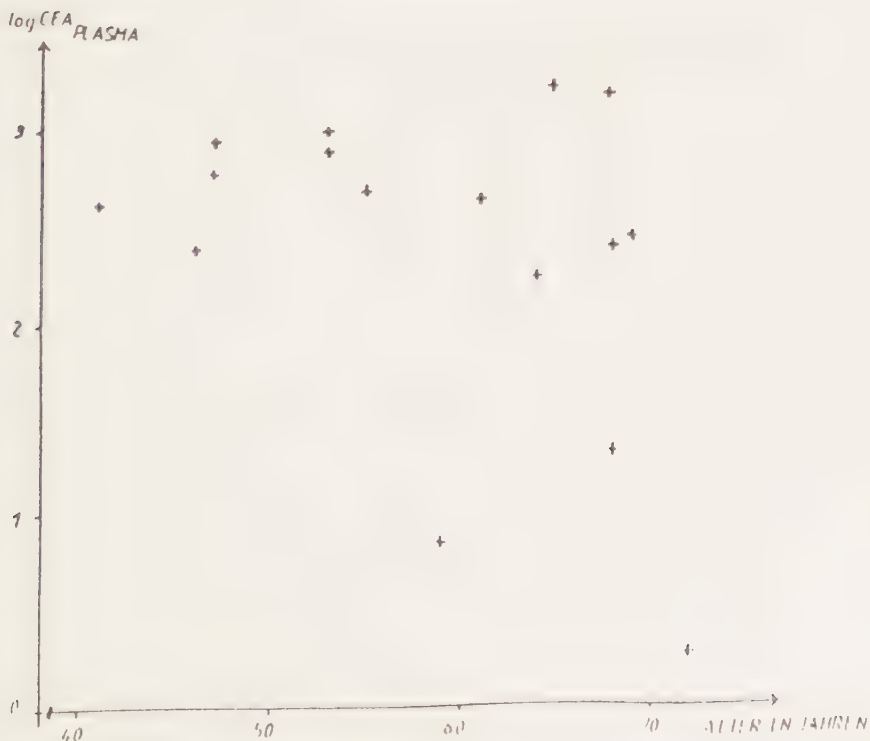


ABBILDUNG 15

ABHÄNGIGKEIT DER CEA-PLASMA-WERTE VOM
POSTOPERATIVEN ZEITINTERVALL BEI $n = 16$
TU-FREIEN CC-TRÄGERN

$$r = +0,48$$



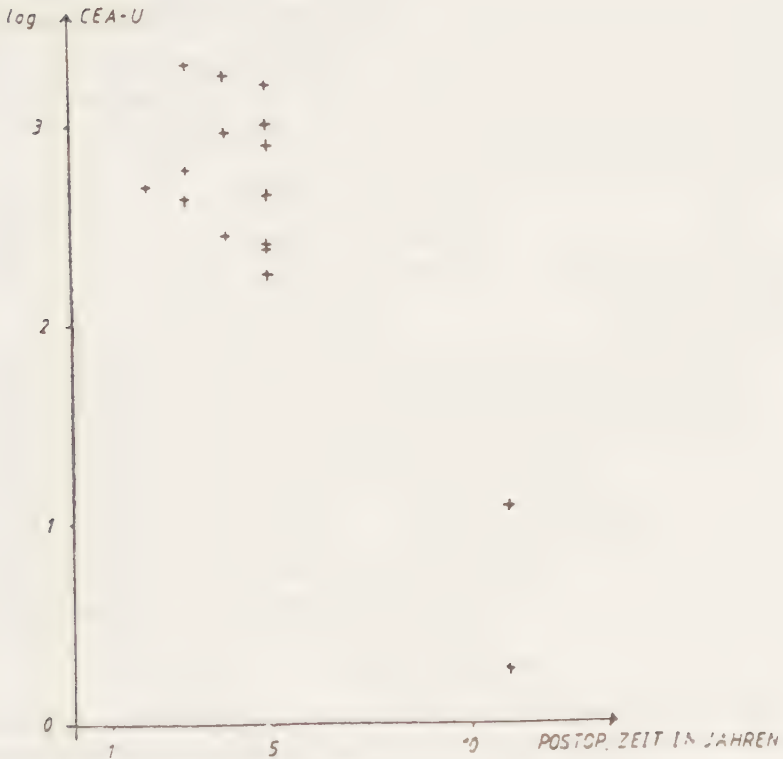
postop. Zeit in J.	CEA- Plasma	CEA- Urin
2	2.6	490
3	8.2	426
3	1.5	600
3	6.6	2080
4	4.0	886
4	3.5	1785
4	2.3	260
5	1.5	250
5	1.9	800
5	2.5	998
5	2.7	440
5	1.5	170
5	4.2	1585
5	1.8	253
7	3.4	6.9
11	11.7	1.8
		$n = 16$

ABBILDUNG 16

ABHÄNGIGKEIT DER CEA-URIN-WERTE VOM
POSTOPERATIVEN ZEITINTERVALL BEI

$n = 16$ TU-FREIEN CC-TRÄGERN
(TABELLE S. ABB. 15)

$$r = -0,4$$



Die aus den Wertepaaren resultierende Punktwolke der Abbildungen 15 und 16 ist völlig diffus, unsymmetrisch, wie dies bereits die Zuordnung der Werte aus der Tabelle S. 56 zeigt:

Zuordnungen von '2 Jahre postoperative Zeitspanne' zu CEA-Plasmawerten von 2,6ng/ml und '5 Jahre' zu 2,7ng/ml kommen neben Wertepaaren wie '3 Jahre'/8,2ng/ml CEA-Pl. und '3 Jahre'/1,5ng/ml CEA-Pl. vor (die Zuordnung des höchsten CEA-Plasmawertes von 11,7ng/ml zur längsten postoperativen Zeitspanne von 11 Jahren scheint zufällig zu sein).

Bei der Korrelation postoperativer Zeitspannen und dem CEA-Urinwert konnte ebenfalls kein Zusammenhang ermittelt werden; hierbei zeigt die Wertetabelle inverse Beispiele:

3 Jahre postop. Zeit	//	2080ng/ml CEA _{Urin}
3 Jahre	"	// 600ng/ml "
5 Jahre	"	// 1585ng/ml "
5 Jahre	"	// 176ng/ml " .

Um

- a) die Relativität der erhobenen CEA-Werte in Plasma und Urin zu zeigen,
- b) eventuelle Zusammenhänge zwischen den vorgenannten Parametern wie Alter, postoperative Zeitspanne sowie anderen, im Einzelfall vorliegenden, bewiesenen oder möglichen CEA-wirksamen Faktoren wie Gallenabflußhindernis, Dickdarmpolyp aufzuzeigen, die infolge der geringen Patientenzahl sowie des zufälligen (Blut- und Urin-)abnahmezeitpunktes in der Gesamtkorrelation aller Wertepaare mit den vorgenannten Größen untergehen,

wurden aus der Menge von 12 verfügbaren Probanden 3 Patienten mit postoperativen CEA-Plasma/Urinsequenzen herausgesucht; da bei den übrigen 9 Patienten eine zu geringe Anzahl von Werten bzw. Werte in zu geringem zeitlichen Abstand erhoben worden waren, um eine hinreichend genaue Aussage zu treffen, wurde auf ihre Darstellung verzichtet.

Bei der Patientin A wurden seit 1978 8 Werte mit einem ϕ von 2 Werten/Jahr (CEA-Pl.) abgenommen, die alle mit einem Mittel von 10,2ng/ml deutlich über dem Normalwert von 2,5ng/ml lagen, obwohl die Tumoruntersuchung keinerlei Nachweis

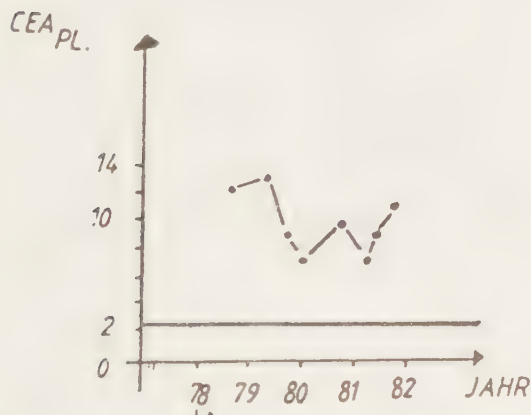
eines malignen Prozesses erbrachte. Vielmehr zeigte die Patientin selbst nach Entfernung eines Dickdarmpolypen noch einen CEA-Pl.anstieg von 9,5 auf 11,7ng/ml. Daher muß bei Bewertung des letzten Wertes auf die gleichzeitig bestehenden pathologischen, benignen Veränderungen wie Cholelithiasis, Herzinsuffizienz mit Leberstauung etc als CEA - 'Hintergrund-Aktivität' zurückgegriffen werden.

A: PAT. I.Z. 0 72 Jahre CC-Trägerin

7/78	CEA-Plasma	12,4	ng/ml	10/80	CEA-Plasma	10,1	ng/ml
4/79	"	13,7	"	3/81	"	7,4	"
7/79	"	9,5	"	4/81*	"	9,5	"
1/80	"	7,1	"	9/81+	"	11,7	"

*:Entfernung eines benignen Dickdarm-polypen

ABBILDUNG 17



+:CEA-wirksame Parameter=
 -Cholecystolithiasis
 -Herzinsuffiz.mit stenokard.Beschwerden, Leberstauung, Ascites, Ödeme
 -hoher Diabetes mellitus

Dagegen weist der Patient B bei konstant normalem CEA im Plasma ($\bar{x} = 0,86$) erhöhte CEA-werte im Urin um 400ng/ml auf, obwohl weder Anhalt für einen benignen noch malignen Prozeß besteht. Hier ist der CEA-Urinwert also trotz fehlender CEA-positivierender Faktoren erhöht und fällt auch mit zunehmender postoperativer Zeit nicht. (Abbildung 18)

Der Patient C zeigt eine stete, wesentliche CEA-Pl.erhöhung bis 9,9ng/ml bei mehrfacher Messung/Jahr sowie gleichzeitig - im Medianbereich der Gruppe - liegendem, erhöhten CEA-Urinwert.

(Abbildung 19)

Diese drei Beispiele weisen auf die Zurückhaltung, mit der die vorliegenden CEA-Plasma- und -Urinwerte der n= 16 CC-Träger zu bewerten sind, hin und zeigen, daß auch bei Betrachtung von Einzelverläufen - entsprechend den Ergebnissen der Grundgesamtheit - keine Zusammenhänge zwischen CEA-Plasma und -Urin auf der einen Seite und den genannten Parametern auf der anderen Seite wahrscheinlich sind.

Die Abbildung 20a gibt Auskunft über die Altersverteilung der Patienten mit HDI auf die verschiedenen Klassen, wobei ähnlich der Verteilung der CC-Träger der Bereich der 61-70jährigen Patienten mit 46,43% bevorzugt wird, gefolgt von der Stufe der 51-60jährigen mit ca. 39%, so daß bezüglich der Altersverteilung zur Gruppe der CC-Träger nur unwesentliche Unterschiede bestehen.

Wegen der etwa doppelten Anzahl von Patienten in dieser Gruppe mag das Ergebnis der Altersverteilung dem tatsächlichen näher liegen als dies in der Gruppe der CC-Träger der Fall ist.

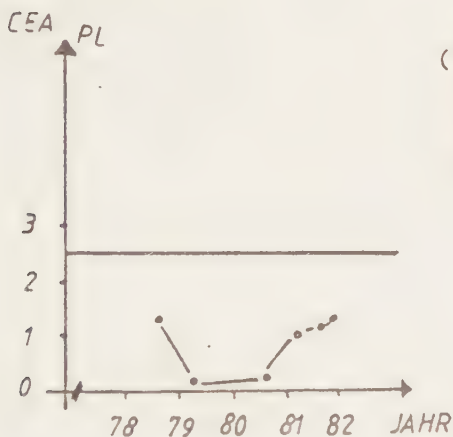
Auch unter den HDI-Trägern ist die Anzahl der Frauen (Verhältnis ♂ Patienten : ♀ Patienten = 2:1) mit 10 Patientinnen recht klein, so daß das Ergebnis einer Aufteilung der CEA-Plasmawerte auf Klassen nach Geschlecht in seiner Relevanz gemindert ist; dennoch ist interessant, daß unter den ♂ Patienten 72% der CEA-Plasmawerte im Bereich 2,1-5,0ng/ml (Median= 3,8ng/ml) einer Häufung der CEA-Plasmawerte mit 60% im Bereich 5,1 - 7,0ng/ml bei den ♀ Patientinnen (Median = 5,8ng/ml) gegenüberstehen (Abbildung 20b).

Obwohl in fünf Fällen anerkannt CEA-wirksame Faktoren (chron.Bronchitis, Sigmadivertikulose, bekannte Darmpolypen, starkes Rauchen und chron.progrediente Hepatitis sowie Alterstbc) sowie in vier weiteren Fällen benigne, pathologische Veränderungen vorliegen, was einem Anteil von 32,1% entspricht, übertrifft der Anteil an CEA-Plasma-erhöhungen aller HDI-Träger mit 92,86% (Abbildung 21)

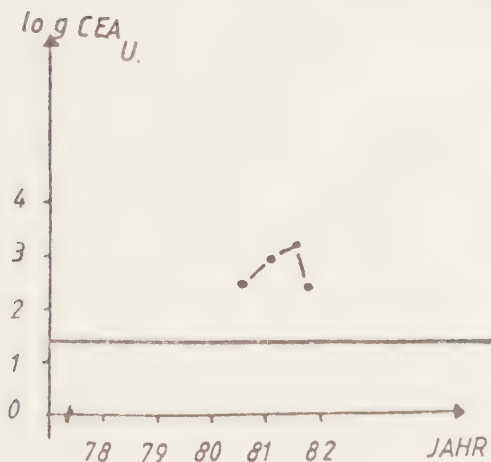
deutlich den Auswirkungsgrad benigner Ursachen (wobei bei allen Patienten maligne Ursachen ausgeschlossen waren).

B: PAT. K.-H. W. ♂ 46 Jahre CC-Träger

ABBILDUNG 18



9/78	CEA-Pl.	1,3ng/ml
(12/78	"	1,0 "
3/79	"	0,1 "
7/80	"	0,3 "
2/81	"	1,0 "
7/81	"	1,1 "
10/81	"	1,2 "



7/80	CEA-urin	295ng/ml
2/81	"	785 "
7/81	"	1127 "
10/81	"	250 "

keine CEA-wirksamen Parameter bekannt

C: PAT. G.T. ♂ 41 Jahre CC-Träger

6/79	CEA-Plasma	3,6 ng/ml	CEA-Urin	-	ng/ml
7/79	"	4,1 "	"	-	"
6/80	"	8,6 "	"	-	"
8/81	"	3,9 "	"	-	"
9/81	"	8,2 "	"	426	"

keine CEA-wirksamen Parameter bekannt

ABBILDUNG 19

$\log CEA_{PL}$

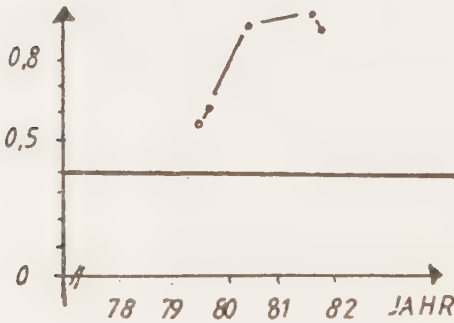


ABBILDUNG 20a

VERTEILUNG VON $n = 28$
HDI-TRÄGERN NACH ALTERS-
KLASSEN

f	Altersstufe
1	31 - 40
3	41 - 50
11	51 - 60
13	61 - 70
n = 28	

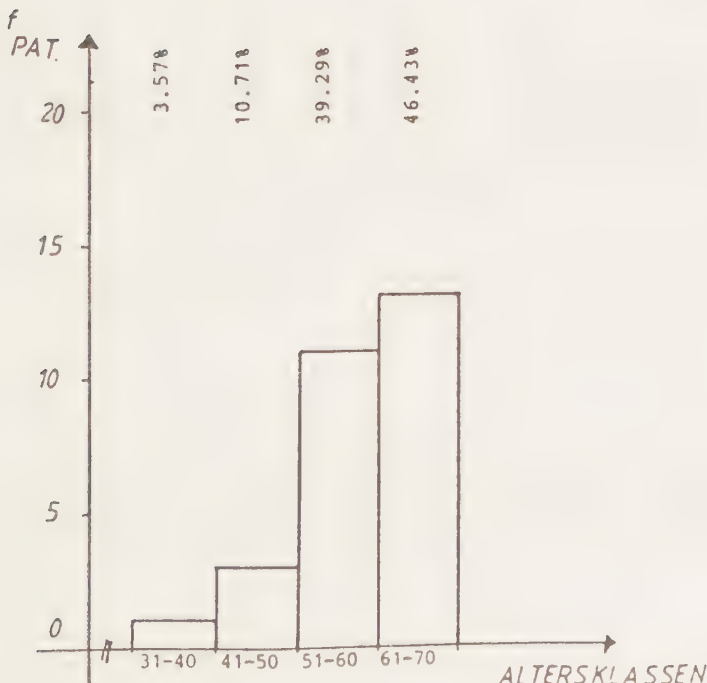
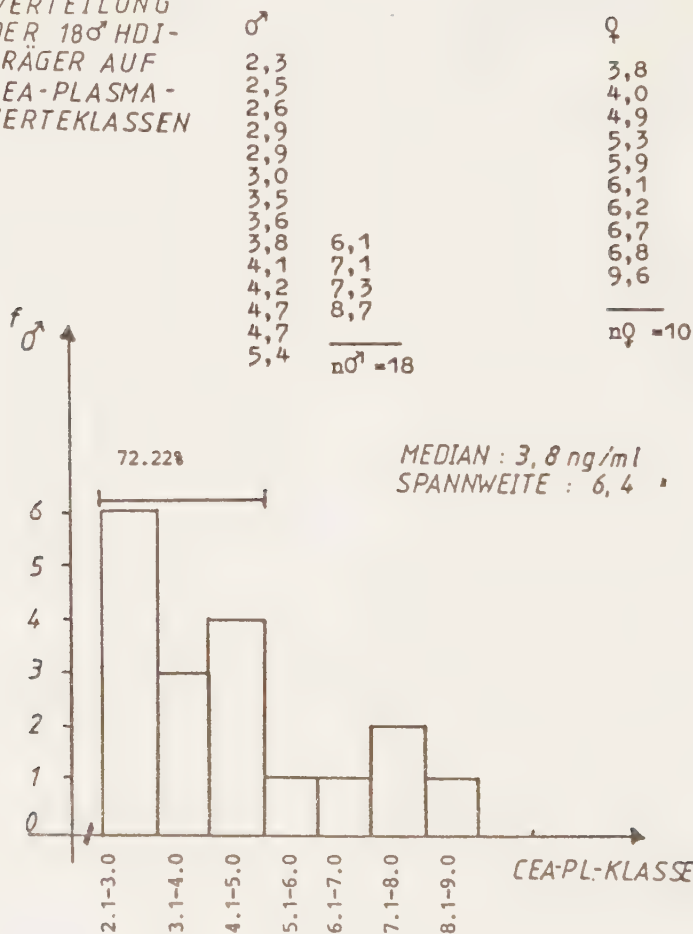


ABBILDUNG 20b
VERTEILUNG
DER 18♂ HDI-
TRÄGER AUF
CEA-PLASMA-
WERTEKLASSEN



Dabei war eine Bevorzugung des CEA-Bereiches von 2,1-7ng/ml, wie die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen CEA-Plasmaklassen ergab, mit einem Median von 4,7ng/ml deutlich über der Häufung der CEA-Plasmawerte der CC-Träger bei 2,65ng/ml gelegen (Abbildung 22)

VERTEILUNG DER 10 ♀ HDI-TRÄGER
AUF CEA-PLASMA-WERTEKLASSEN

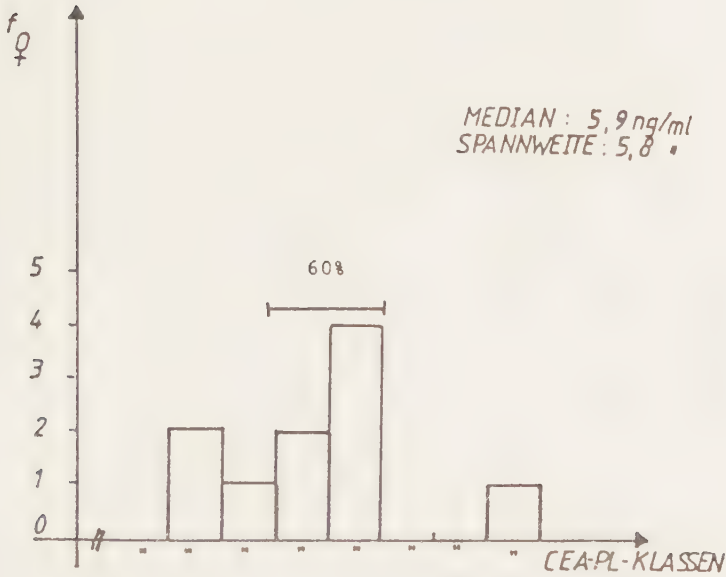
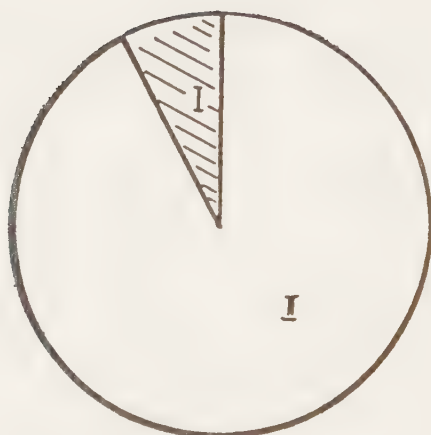


ABBILDUNG 21

ANTEIL PATHOLOGISCHER CEA-PLASMA-WERTE

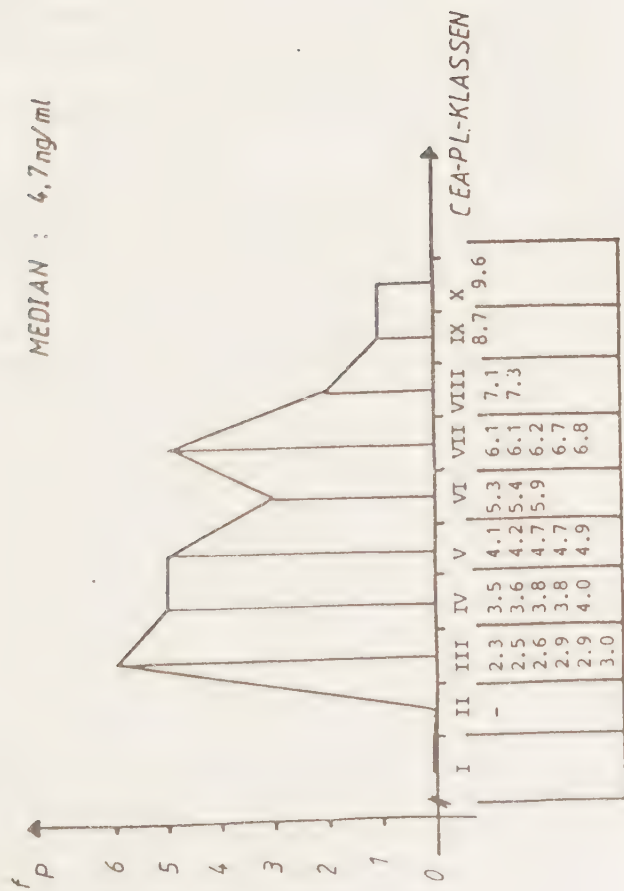


I: WERTE $< 2,5 \text{ ng/ml} = 7,14\%$

II: WERTE $> 2,5 \text{ ng/ml} = 92,86\%$

Häufigkeit f	CEA-Plasma- klassen	
-	kl . 1.0	I
-	1.1 - 2.0	II
6	2.1 - 3.0	III
5	3.1 - 4.0	IV
5	4.1 - 5.0	V
3	5.1 - 6.0	VI
5	6.1 - 7.0	VII
2	7.1 - 8.0	VIII
1	8.1 - 9.0	IX
1	9.1 - 10.0	X
n = 28	in ng/ml	

HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER CEA-PLASMA-WERTE BEI $n=28$ HDI-TRÄGERN (TUMORFREI)



Dennoch lag die Spannweite unter den Plasmawerten der HDI-Träger mit 7,3ng/ml unter der der CC-Träger mit einer Spannweite von 10,5ng/ml.

Die, mögliche CEA-Parameter aufweisenden Patienten hatten alle CEA-Plasmawerte, die deutlich über - der Normgrenze lagen, jedoch keine extremen Werte erreichten, sich eher in den Medianbereich gruppierten.

Wie im Teilkollektiv der CC-Träger wurde auch hier versucht, eventuelle Zusammenhänge zwischen CEA im Plasma und quantifizierbaren Größen wie Alter und postoperatives Zeitintervall durch Korrelation aufzuzeigen.

Mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = + 0,15$ konnte keine Beeinflussung der CEA-Plasmawerte durch das Alter sowie mit einem r von $+ 0,18$ kein Zusammenhang zwischen postop. Zeitspanne und CEA-Plasmaspiegel gefunden werden (Abbildungen 22 und 23).

Wiederum zeigten schon einzelne Wertepaare die regellose Zuordnung:

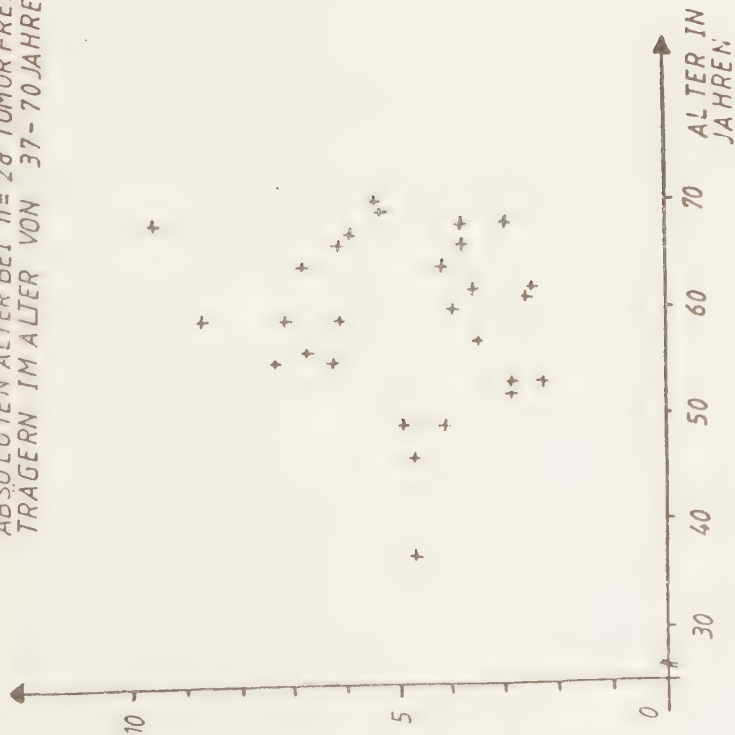
--- 68 Jahre // CEA-Plasma 3,8ng/ml
--- 68 Jahre // CEA-Plasma 9,6ng/ml
bzw. ---' 2 Jahre'// CEA-Plasma 2,6ng/ml
---' 2 Jahre'// CEA-Plasma 5,9ng/ml usw.

Auch in diesem Teilkollektiv konnten einige Patienten mit postoperativen CEA-Plasma-sequenzen herangezogen werden: dabei zeigten unter 13 verfügbaren Patienten-sequenzen 10 Patienten keinerlei pathologische Faktoren; 9 Patienten davon lagen (deutlich) über , ein Patient direkt an der Normgrenze. In einem Fall mit CEA-wirksamen Faktor(Sigmadivertikulose) konnte nach Entfernung eines Dickdärmpolypen ein deutlicher Abfall des CEA-Plasma gefunden werden, bei einem weiteren Patienten konnte ein Abfall des zum Zeitpunkt des bestehenden Tumors stark erhöhten Wertes, jedoch kein Erreichen des Normalwertes gefunden werden.

Unter Bestimmung der exakten Konfidenzgrenzen für die Wahrscheinlichkeit p einer Binominalverteilung (Patienten aus dieser Grundgesamtheit entsprechen keiner Normalverteilung), entnommen aus :Documenta Geigy, Wissenschaftl. Tabellen, Medizinisch-Statistisches Institut

ABBILDUNG 22

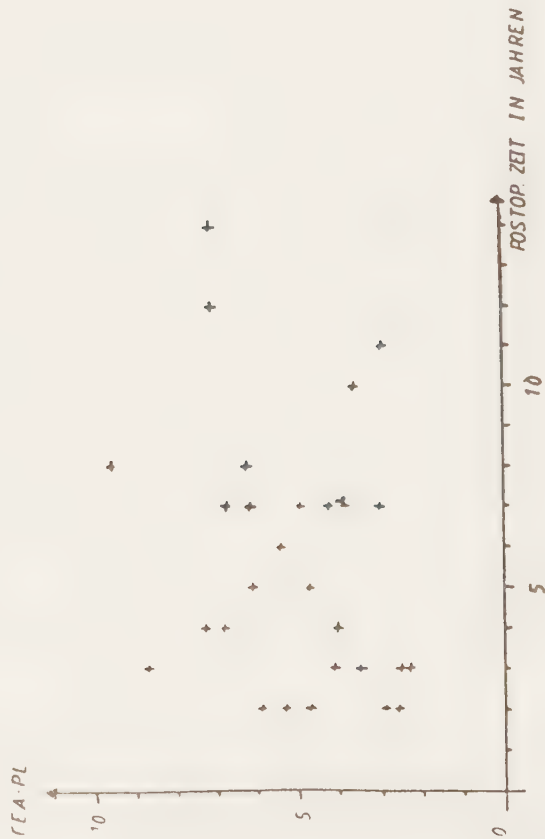
CEA PLASMA ABHÄNGIGKEIT DES CEA-PLASMA-WERTES VOM
ABSOLUTEN ALTER BEI $n = 28$ TUMORFREIEN HDI-
TRAGERN IM ALTER VON 37-70 JAHREN



Alter	CEA-Pl
37	4.7
46	4.7
49	4.1
49	4.9
52	2.9
53	2.3
53	2.9
55	6.2
55	7.3
56	6.7
57	3.5
59	8.7
59	7.1
59	6.1
60	4.0
61	2.6
62	2.5
62	3.6
64	4.2
64	6.8
66	6.1
66	3.8
67	5.9
68	3.0
68	3.2
68	9.6
69	5.3
70	5.4
Σ	26

ABBILDUNG 23

ABHÄNGIGKEIT DES CEA-PLASMA-WERTES VON DER
POSTOPERATIVEN ZEIT BEI $n = 28$ TUMORFREIEN
HDI-TRÄGERN MIT EINER PZ VON 2-14 JAHREN



$$r = +0,18$$

POSTOP. ZEIT	CEA-PL
2	5.9
2	4.7
2	5.3
2	2.6
2	2.9
3	4.1
3	8.7
3	2.5
3	2.3
3	3.5
4	7.3
4	4.0
4	6.8
4	4.7
5	6.1
5	5.4
6	4.2
7	4.0
7	3.8
7	6.7
7	6.1
7	3.0
8	6.2
8	9.6
10	3.6
11	2.9
14	7.1
n=	28

Mainz, kann man bei Betrachtung der vorliegenden Ergebnisse mit einer Sicherheit von 99% eine Wahrscheinlichkeit von $p =$ mindestens 56-91% für das Vorliegen von CEA-Plasmawerten über der Normgrenze von 2,5ng/ml bei $n = 45$ Patienten annehmen!

Dabei kann ebenfalls für das Vorliegen von CEA-Urinwerten über der Normgrenze von 30ng/ml eine Wahrscheinlichkeit von mindestens 56% bei $n=17$ Patienten (16 CC, 1 Ilc.) mit einer Sicherheit von 99,5% angenommen werden.

V.2. II. Patientenkollektiv mit nicht-tumoröser Indikation

Im Vergleichskollektiv der n =45 Patienten mit nicht-tumoröser Indikation zur Cystektomie und/oder Harnableitung wie Blasenlähmung infolge der in III. genannten

Ableitungsart	Pat-No	Alter in Jahren Geschlecht	postoperative Zeit in Jahren	CEA-Plasma in ng/ml	CEA-Urin in ng/ml	pathologische Veränderungen
HDI	1	12 ♀	6	8.1	-	Adipositas
Il.c.	2	17 ♀	8	1.8	120	akuter HWI
Il.c.	3	26 ♀	14	3.7	600	- - -
CC	4	25 ♀	5	0.7	158	akuter HWI
CC	5	23 ♀	3	0.8	488	- - -
CC	6	15 ♀	9	0.8	1795	Adipositas
CC	7	11 ♀	6	0.8	1350	Adipositas
CC	8	17 ♀	5	1.0	1380	- - -
CC	9	14 ♂	3	1.0	1686	- - -
CC	10	13 ♀	7	1.0	255	- - -
CC	11	26 ♂	7	1.1	630	- - -
CC	12	21 ♂	6	1.2	274	akuter HWI, renale Amyloidose, renale Insuffizienz
CC	13	22 ♀	5	1.3	770	- - -
CC	14	21 ♀	3	1.3	272	- - -
CC	15	22 ♀	4	1.4	870	- - -
CC	16	27 ♀	6	1.6	314	Adipositas
CC	17	13 ♂	4	1.6	1845	- - -
CC	18	23 ♂	8	1.8	725	- - -
CC	19	30 ♀	6	1.9	26	akuter HWI
CC	20	6 ♀	5	2.0	1145	- - -
CC	21	12 ♀	6	2.0	520	- - -
CC	22	25 ♀	9	2.1	855	- - -
CC	23	9 ♀	4	2.1	2370	- - -
CC	24	15 ♀	6	2.2	595	- - -
CC	25	18 ♀	4	2.3	2405	- - -

ten Ursachen wurden unter Annahme der Normalwerte für CEA-Plasma $\leq 2,5\text{ng/ml}$ und für CEA-Urin $\leq 30\text{ng/ml}$ folgende Resultate gewonnen (Urliste) : ↴

ff. S. 65

CC	26	11	♀	3	2.4	1300	-	-	-
CC	27	11	♂	7	2.6	600	-	-	-
CC	28	28	♀	0	2.6	223	-	-	-
CC	29	24	♂	10	2.6	845	-	-	-
CC	30	26	♀	0	2.7	545	Adipositas		
CC	31	23	♀	13	2.8	1365	-	-	-
CC	32	27	♂	7	3.0	97	-	-	-
CC	33	11	♂	4	3.0	1400	-	-	-
CC	34	13	♀	7	3.1	1635	Adipositas		
CC	35	13	♀	4	3.1	3500	-	-	-
CC	36	28	♂	7	3.1	1575	-	-	-
CC	37	20	♂	8	3.3	900	Adipositas		
CC	38	21	♂	3	3.4	286	-	-	-
CC	39	22	♂	11	3.4	78	-	-	-
CC	40	15	♂	6	3.8	820	-	-	-
CC	41	15	♂	6	4.7	490	-	-	gleicher Patient
CC	42	7	♀	3	6.1	2240	-	-	-
CC	43	27	♂	11	6.7	413	-	-	-
CC	44	21	♂	5	7.7	1385	-	-	-
CC	45	13	♂	4	-	534	akuter HWI, Adipositas		
CC	46	16	♀	9	-	325	-	-	-

Bei Betrachtung aller 42 Patienten mit Colonconduit (♂ : ♀ = 22: 20) lagen 43,9% der CEA-Plasmawerte über 2,5ng/ml (Abbildung 24) und 97,67% der CEA-Urinwerte über 30ng/ml.

Der einzige Patient dieser Gruppe mit HDI zeigte einen CEA-Plasmawert von 8,1ng/ml, die beiden Ileumconduit-träger hatten beide mit 120 und 600 ng/ml erhöhte CEA-Urinwerte (4-20 fache) bei normalen (1,8ng/ml) und leicht erhöhten (3,7ng/ml) CEA-Plasmawerten.

Bei einer Altersverteilung (Abbildung 23), die die Altersstufen 11-15 Jahre und 21-25 Jahre mit 33 % bzw. 31% der Werte bevorzugt (bei ungefähr gleicher Geschlechtsverteilung in der Klasse 11-15 Jahre je 7 Patienten und 19% ♂ $\leftrightarrow$ 11,9% ♀ in der Stufe der 21-25jährigen Patienten), übergreift die Spannweite der CEA-Plasmawerte der CC-Träger 7ng/ml, wird aber wie bei den Darstellungen im I.Kollektiv durch Maximalwerte von 7,7ng/ml und 0,7 ng/ml verzerrt, so daß der Median mit 2,2ng/ml realistischer erscheint; die Spannweite der CEA-Urinwerte dieser

ABBILDUNG 24

VERTEILUNG DER 42 COLONCONDUITTRÄGER
AUF ALTERSKLASSEN

f	Altersklasse
3	10
14	11 - 15
4	16 - 20
13	21 - 25
8	26 - 30
n = 42	

f	Altersklasse
7	10
3	11 - 15
8	16 - 20
4	21 - 25
	26 - 30
n = 22	

f	Altersklasse
3	10
7	11 - 15
1	16 - 20
5	21 - 25
4	26 - 30
n = 20	

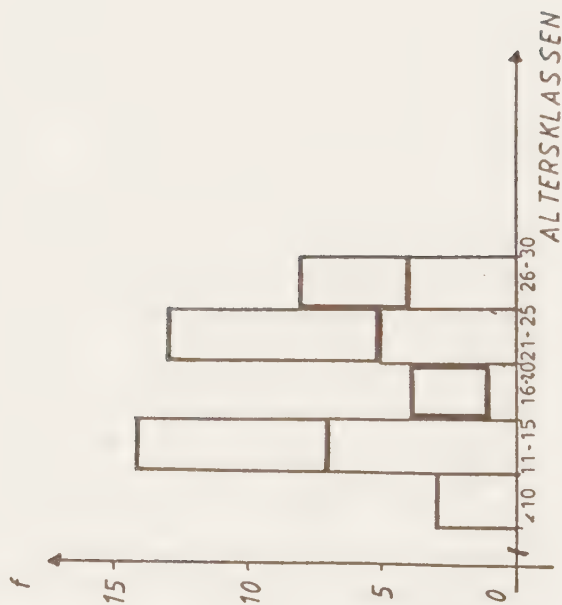
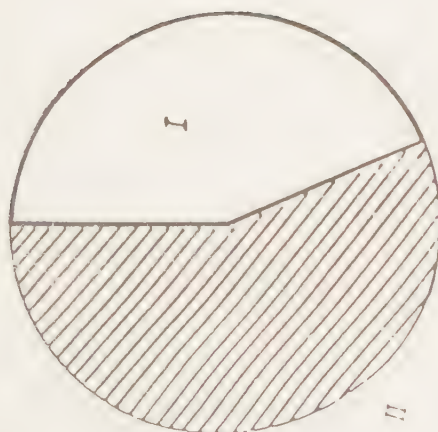


ABBILDUNG 25

ANTEIL PATHOLOGISCHER CEA-PLASMAWERTE



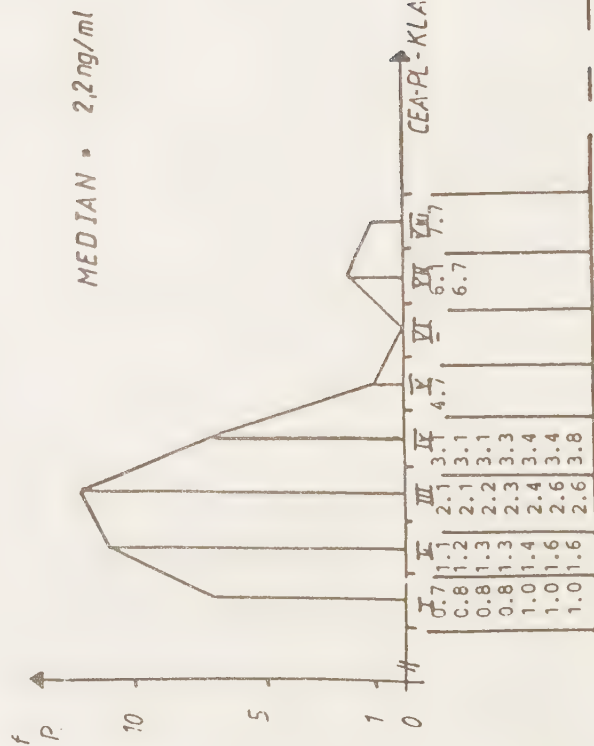
I: WERTE < 2.5 ng/ml = 56,25 %

II: WERTE > 2.5 " = 43,9 %

f	CEA-pl-Klassen	
7	I	1.0
11	II	1.1 - 2.0
12	III	2.1 - 3.0
7	IV	3.1 - 4.0
1	V	4.1 - 5.0
-	VI	5.1 - 6.0
2	VII	6.1 - 7.0
1	VIII	7.1 - 8.0
n=41	in ng/ml	

ff. ABBILDUNG 25

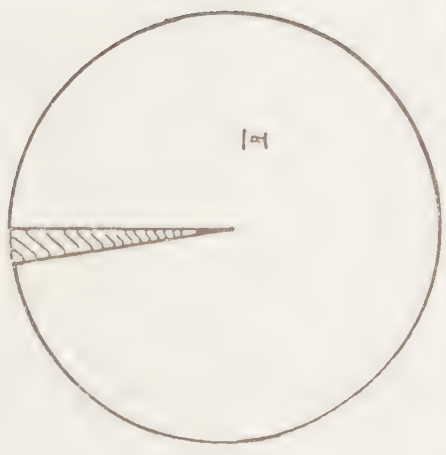
HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER CEA-PLASMA-WERTE IN KLASSEN
BEI n=41 TUMORFREIEN COLONCONDUITTRÄGERN



ff. Kolonnen:

IX:	IX:
1.0	2.6
1.5	2.7
2.0	2.8
2.0	3.0
	3.0

ABBILDUNG 26
ANTEIL PATHOLOGISCHER CEA-URINWERTE



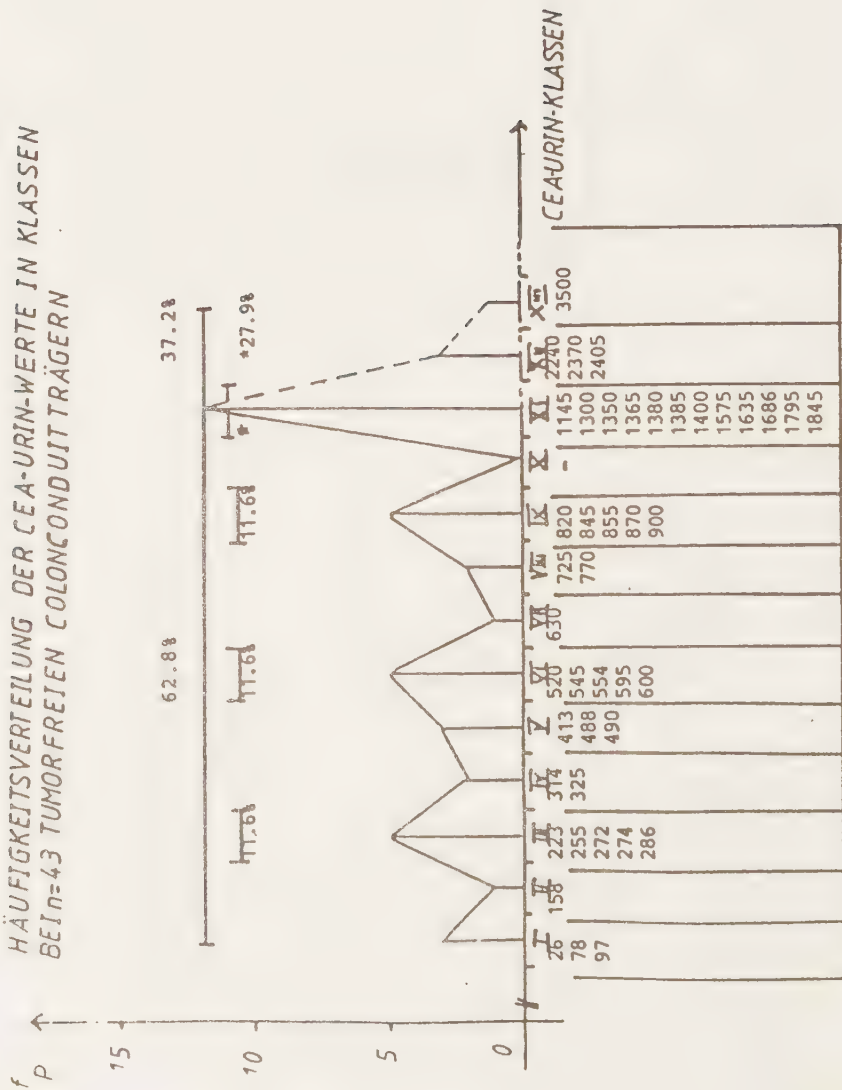
Anteil pathologischer CEA-Urinwerte

I: Werte ≤ 30 ng/ml = 2.33%

II: Werte > 30 ng/ml = 97.67%

f	CEA-Urinklassen
3	kl. 100
1	101-200
5	201-300
2	301-400
3	401-500
5	501-600
1	601-700
2	701-800
5	801-900
-	901-1000
12	gr. 1001
:	:
3	gr. 2001
:	:
1	gr. 3000
n=43	in ng/ml

HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER CEA-URIN-WERTE IN KLASSEN
BEI n=43 TUMORFREIEN COLONCONDUIT TRÄGERN



Gruppe erreicht bei niedrigstem Wert von 26ng/ml und einem Maximalwert von 3500ng/ml(117fache der oberen Normgrenze) einen Spitzenwert von 3474ng/ml, wobei der Median eher mit 700ng/ml in den Mittelbereich der Werte führt, als daß er einer tatsächlichen Häufung der CEA-Urinwerte in diesem Bereich entspricht. Die Darstellung des Anteils der pathologischen CEA-Urinwerte bzw. deren Auflistung auf Klassen (Abbildung 25) zeigt eine im Gegensatz zu der Häufung der CEA-Urinwerte bei CC-Trägern des I.Kollektives eher gleichmäßige Verteilung der CEA-werte über einen großen Bereich;jeweils 11,6% der Werte liegen in den Klassen 201-300,501-600 und 801-900ng/ml, 62,2% der Werte liegen unter 1000ng/ml.

Bei Betrachtung der Kombinationen CEA-Plasma//CEA-Urin tritt gegenüber den CC-Trägern des I.Kollektives die Paarung normaler CEA-Plasmawerte mit extrem hohen CEA-Urinspiegeln erheblich häufiger auf (CC-Träger I.Kollektiv =43,85% : CC-Träger des II.Kollektivs = 54,8%).

Wie in Kollektiv I wurden auch hier die Auswirkungen der CEA-Plasmawerte auf die CEA-Urinwerte (Abbildung 26) sowie der Einfluß des Alters auf den CEA-Plasmawert (Abbildung 27) und auf den CEA-Urinwert (Abbildung 28) sowie der Zusammenhang : postoperative Zeitspanne und CEA-Plasmawerte (Abbildung 29) bzw. CEA-Urinwerte (Abbildung 30) graphisch und rechnerisch ermittelt.

Die Zuordnung der CEA-Urinwerte zu den entsprechenden CEA-Plasmawerten (xx) ergab eine völlig diffuse Punktwolke ohne Anzeichen einer Tendenz ,was dem rechnerisch ermittelten r von +0,12 entspricht.

Auch von der Wertetabelle her scheint bei Kombinationen von 0,8ng/ml CEA-Pl.// 1795ng/ml CEA-Urin

6,7ng/ml CEA-Pl.// 413ng/ml CEA-Urin

und 7,7ng/ml CEA-Pl.// 1385ng/ml CEA-Urin

dieses Ergebnis wahrscheinlich.

Die Korrelation von Alter --> CEA-Plasma/-Urin ergab weder bei Zuordnung der Plasmawerte ($r = -0,01$) noch bei den zugehörigen Urinwerten mit einem $r = -0,18$ einen Zusammenhang , was wiederum der graphischen Darstellung mit völliger Streuung der Werte über den gesamten Quadranten entspricht.

Auch bezüglich der postoperativen Zeit konnte weder graphisch noch rechnerisch in der Gesamtheit dieses Kollektives mit einem r von $+0,16$ (postoperative Zeit $\rightarrow$ CEA-Plasma) bzw. einem r von $-0,27$ (postoperative Zeit $\rightarrow$ CEA-Urin) ein Einfluß dieses Parameters festgestellt werden, obwohl zunächst einige Konstellationen wie

11 Jahre postop. Zeit //	78 ng/ml
und	7 Jahre " //
	97 ng/ml

auf eine eventuelle Abhängigkeit hindeuteten.

Da bei einigen Patienten mit langer postoperativer Zeitspanne und gleichzeitig stark erhöhten Urinwerten ebenfalls eine Adipositas vorliegt, wurden die vorgenannten Wert--Parameterkonstellationen nach Abzug dieser Fälle überprüft. Dadurch sank zwar die Zahl der Patienten mit langer postoperativer Zeitspanne (9/8/7 Jahre postop. Zeit + Adipositas + CEA-Urin stark erhöht), es blieben jedoch Beispiele mit gleicher Konstellation von postop. Zeit und CEA-Urinerhöhung ohne Adipositas bestehen (13 Jahre postop. Zeit // 1365 ng/ml, 7 Jahre postop. Zeit // 1575 ng/ml), so daß diese Möglichkeit der Einflußnahme einer Übergewichtigkeit auf den CEA-Urinspiegel abgeschwächt wird.

Zusätzlich wurde bei allen 7 Patienten mit einer Adipositas ohne sonstige CEA-wirksame Faktoren der Mittelwert ihrer CEA-Plasmawerte ($\bar{x} = 2,05 \text{ ng/ml}$ mit $\sigma = 1,13 \text{ ng/ml}$) und ihrer Urinwerte ($\bar{x} = 1013,3 \text{ ng/ml}$ mit $\sigma = 583,5 \text{ ng/ml}$) bestimmt und mit den anderen, nicht adipösen Patienten derselben Gruppe ohne jegliche CEA-wirksame Faktoren bei gleich langer postop. Zeit verglichen. Der Mittelwert CEA-Plasma/-Urin lag in der Gruppe der nicht adipösen Patienten mit gleicher postop. Zeitspanne mit CEA-Urin $\bar{x} = 1283,5 \text{ ng/ml}$ und $\sigma = 968,6 \text{ ng/ml}$ sowie CEA-Plasma $\bar{x} = 2,31 \text{ ng/ml}$ mit $\sigma = 1,08 \text{ ng/ml}$ nicht wesentlich unterschiedlich.

Die Frage nach der Wahrscheinlichkeit, mit welcher auch für Elemente aus diesem II. Kollektiv erhöhte CEA-Plasma- und -Urinwerte zu erwarten sind, kann ebenfalls unter Bestimmung der exakten Konfidenzgrenzen für die Wahrscheinlichkeit p einer Binominalverteilung

gelöst werden:

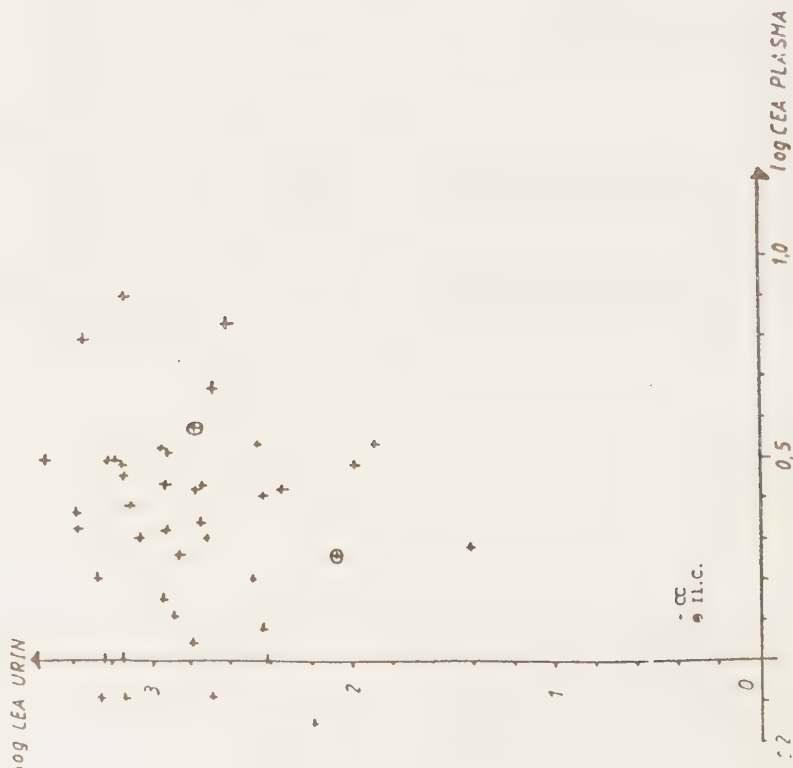
- a) mit einer Sicherheit von 99,5% liegen die CEA-Plasmawerte mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 27-66% über dem Wert von 2,5ng/ml bei n=45 Patienten(42 CC, 2Ilc., 1HDI)
- b) CEA-Urinwerte über 30ng/ml sind in diesem Kollektiv mit einer Sicherheit von 99,5% zu 85% bei n=45 Patienten wahrscheinlich.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

- a) CEA-Plasmawerte bei CC-Trägern I.Kollektiv:
56,25% pathologische Werte mit Median von 2,2ng/ml
CEA-Urinwerte bei CC-Trägern des I.Kollektives:
87,5% pathologische Werte mit Median von 465ng/ml
- b) CEA-Plasmawerte bei HDI-Trägern I.Kollektiv:
92,86% pathologische Werte mit Median von 4,7ng/ml
- c) CEA-Plasmawerte bei CC-Trägern II.Kollektiv:
43,9% pathologische Werte mit Median von 2,2ng/ml
CEA-Urinwerte bei CC-Trägern II.Kollektiv:
97,67% pathologische Werte mit Median von 700ng/ml
- d) keine Korrelationen zwischen CEA-Plasma/-Urin und Alter, postoperativer Zeitspanne bzw. zwischen CEA-Plasma und CEA-Urin über $\pm 0,5$!

ABBILDUNG 27

ABHÄNGIGKEIT DES CEA-URIN-WERTES VOM CEA-PLASMA-WERT
BEI $n = 43$ COLONCONDUIT-UND ILEUMCONDUITTRÄGERN



$$r = +0,12$$

CEA-PL	CEA-U.
0.7	158
0.8	488
0.8	1795
0.8	1350
1.0	1380
1.0	1686
1.0	255
1.1	630
1.2	274
1.3	770
1.3	272
1.4	870
1.6	314
1.6	1845
1.8	725
1.9	26
2.0	1145
2.0	520
2.1	855
2.1	2370
2.2	595

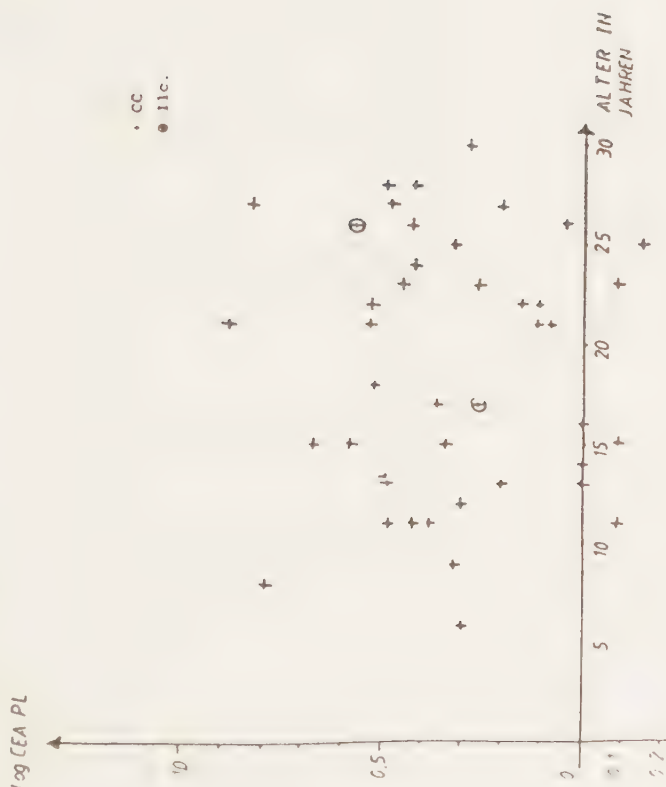
2.3	2405
2.4	1300
2.6	600
2.6	223
2.6	845
2.7	545
2.8	1365
3.0	97
3.0	1400
3.1	1635
3.1	3500
3.1	1575
3.3	900
3.4	286
3.4	78
3.8	820
4.7	490
6.1	2240
6.7	413
7.7	1385
-	554
-	325

11.c.	12.c.
3.7	6.00

n=43

ABBILDUNG 28

ABHÄNGIGKEIT DES CEA-PLASMA-WERTES VOM ALTER IN JAHREN
BEI n = 43 COLONCONDUIT- UND ILEUMCONDUITTRÄGERN IM ALTER
VON 6-30 JAHREN



ff. ABBILDUNG 28

Alter in Jahren	CEA-Pl.	CEA-U.
30	1.9	26
28	2.6	223
28	3.1	1575
27	1.6	314
27	3.0	97
26	2.7	545
26	1.1	630
25	0.7	158
25	2.1	855
24	2.6	845
23	0.8	488
23	1.8	725
23	2.8	1365
22	3.4	76

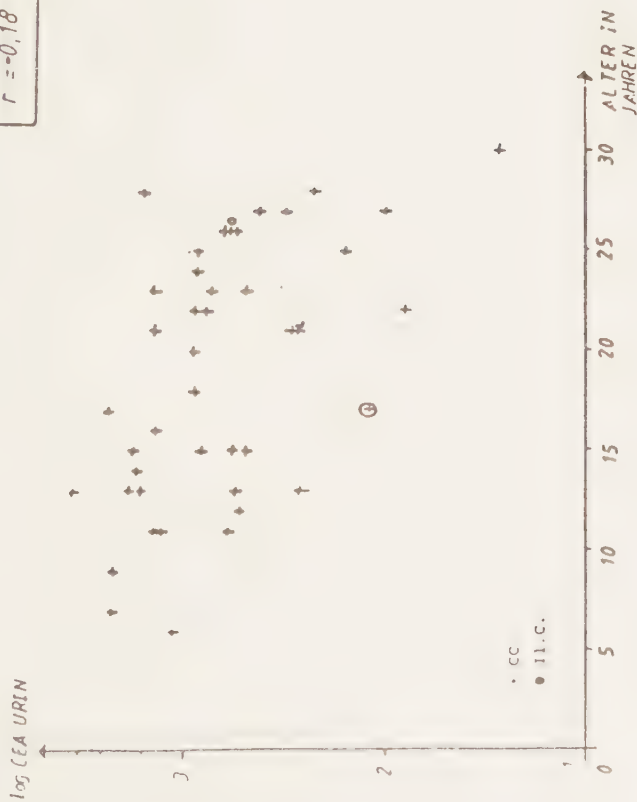
Alter in Jahren	CEA-Pl.	CEA-U.
22	1.4	870
22	1.3	770
21	3.4	286
21	1.3	272
21	1.2	274
21	7.7	1385
20	3.3	900
18	2.3	2405
17	1.0	1380
16	-	325
15	2.2	595
15	0.8	1795
*15	4.7	490
*15	3.8	820
14	1.0	1686

ABBILDUNG 29

ABHÄNGIGKEIT DES CEA-URIN-WERTES VOM ALTER IN JAHREN

BEI n = 43 COLONCONDUIT- UND ILEUMCONDUITTRÄGERN IM ALTER VON 6-30 JAHREN

$$r = -0,18$$



Alter in Jahren	CEA-Pl.	CEA-U.
13	1.0	255
13	3.1	3500
13	1.6	1845
13	-	554
13	3.1	1695
12	2.0	520
11	3.0	1400
11	2.4	1300
11	2.6	600
11	0.8	1350
9	2.1	2370
7	6.1	2240
6	2.0	1145
* 1 Pat	2x best	tt!

ABBILDUNG 30

ABHÄNGIGKEIT DER CEA-PLASMA-WERTE
VON DER POSTOPERATIVEN ZEITSPANNE
BEI $n = 41$ PATIENTEN ($n_1 = 39$ CC-TRÄGER,
 $n_2 = 2$ ILEUM-CONDUITTRÄGER)

$$r = +0,16$$

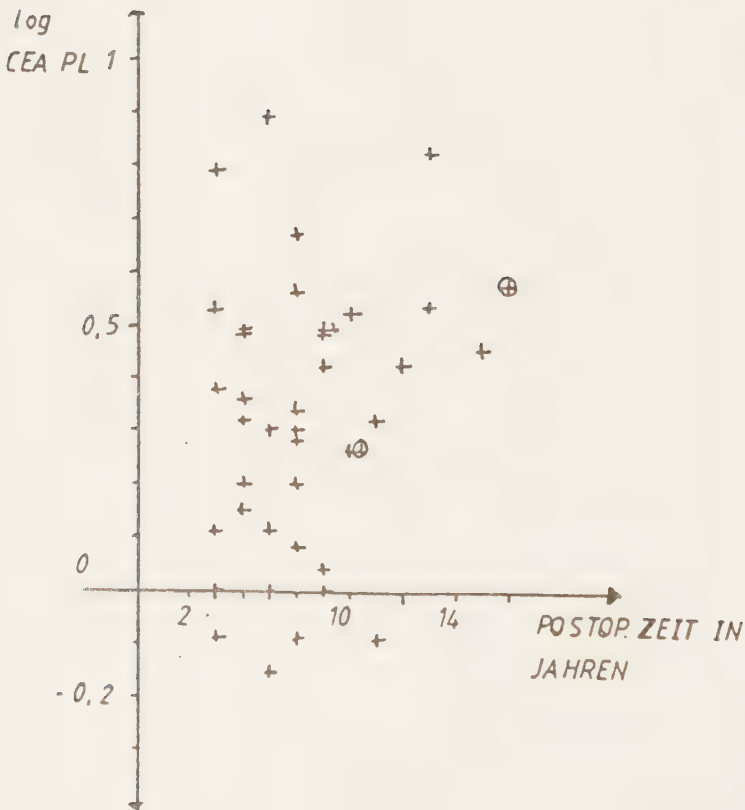
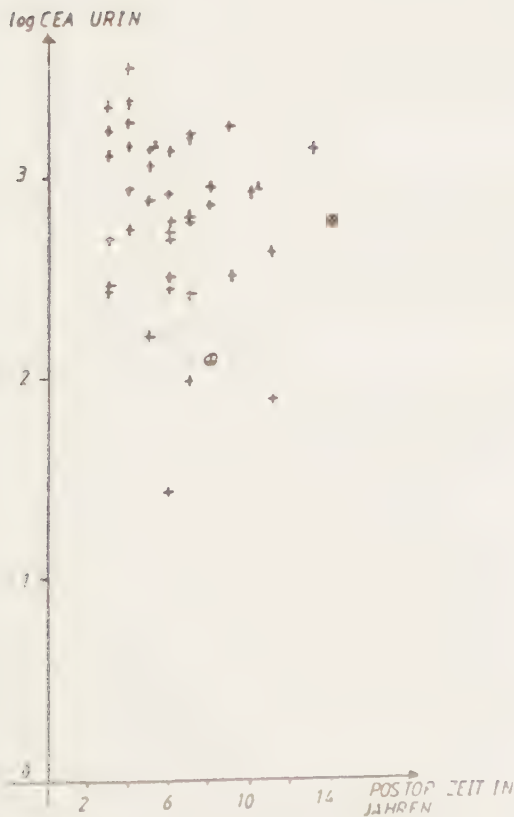


ABBILDUNG 31

ABHÄNGIGKEIT DER CEA-URIN-WERTE VON
DER POSTOPERATIVEN ZEITSPANNE
BEI $n = 43$ PATIENTEN
(41 CC- UND 2 IL.C.-TRÄGER)

$$r = -0,27$$



ff. ABILDUNG 31

PZ	CEA-Pl	CEA-U.	PZ	CEA-Pl.	CEA-U.
13	2.8	1365	6	3.8	820
11	3.4	78	6	4.7	490
11	6.7	413	5	7.7	1385
10	2.6	845	5	0.7	158
9	-	325	5	1.0	1380
9	2.1	855	5	1.3	770
9	0.8	1795	5	2.0	1145
8	1.8	725	4	2.3	2405
8	3.3	900	4	2.1	2370
7	3.1	1575	4	1.6	1845
7	3.1	1635	4	1.4	870
7	3.0	97	4	3.0	1400
7	2.6	600	4	3.1	3500
7	1.1	630	4	-	554
7	1.0	255	3	6.1	2240
6	0.8	1350	3	3.4	286
6	1.2	274	3	2.4	1300
6	1.6	314	3	1.3	272
6	1.9	26	3	1.0	1686
6	2.0	520	3	0.8	488
6	2.2	595	Il.c:		
			8	1.8	120
			14	3.7	600

VI. Diskussion

Die in Teil V angeführten Ergebnisse bestätigen-auch statistisch- die Vermutung, daß bei ehemaligen Blasen-CA-Patienten mit einer Harnab-/umleitung der CEA-spiegel sowohl im Plasma als auch besonders im Urin ohne gleichzeitiges Tumorrezidiv oder Metastasierung erhöht sein kann.

Anteile von 56,25% im I.Kollektiv (CC-Träger) und 43,9% pathologischer CEA-Plasmawerte im II.Kollektiv unter den CC-Trägern sind jedoch infolge der nur geringen Erhöhung über Norm und bei Miteinbeziehen des - im Normbereich liegenden- Medians von 2,2ng/ml in ihrer Bedeutung wenig aussagekräftig.

Dagegen weisen die HDI-tragenden Patienten mit einem Anteil von 92,86% pathologischer CEA-Plasmawerte und einem erheblich über der Normgrenze liegenden Median von 4,7ng/ml eine deutliche Erhöhung des CEA-Plasmawertes auf.

Als signifikant erweisen sich die CEA-erhöhungen im Urin in 87,5% der CC-Träger des I.Kollektives sowie in 97,67% der CC-Träger des II. Kollektives, wobei CEA-Urinwerte -bis auf das 117fache der Norm gesteigert- gefunden wurden.

Die Bestimmung der exakten Konfidenzgrenzen läßt mit einer Sicherheit von 99,5% in der ersten Gruppe mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 56% einen CEA-Urinwert über 30ng/ml, in der zweiten Gruppe sogar bei gleicher Sicherheit mit einer Wahrscheinlichkeit von 85% pathologische Werte erwarten.

Bei nahezu gleicher Geschlechtsverteilung in Gruppe II (und einer nicht zu Interpretationen geeigneten Aufteilung von n=17 CC-Trägern im Kollektiv 16 ♂ : 1 ♀) ist das Verhältnis der ♂ HDI-Patienten : ♀ HDI-Patientinnen etwa gleich 2:1, und die Anzahl der Patienten dieser Gruppe 18 ♂ und 10 ♀ groß genug, um die CEA-Plasmawerte nach Geschlecht geordnet in Gruppen zu verteilen. Dabei ergab sich unter den männlichen Patienten mit 5,8 ng/ml bei graphisch sichtbarer Hervorragung des Bereiches

2,1 - 5,0 ng/ml (72% der Werte) ein deutlich niedrigerer Median als in der Gruppe der ♀ Patientinnen mit einem Median von 5,8 ng/ml und einem Anteil von 60% der Werte im Bereich 5,1 - 7 ng/ml.

Jedoch ließ sich weder unter den CC-tragenden Patienten des I./II.Kollektives noch unter den HDI-Trägern ein Zusammenhang zwischen Geschlecht und CEA-Plasma/-Urinwert darstellen, da eine Deutung des vorgenannt unterschiedlichen Medians bei dieser Patientenanzahl und einer Differenz von "nur" 2 ng/ml nicht sinnvoll wäre.

Da trotz der betonten Verteilung der Patienten auf Altersrandstufen (10-30 Jahre) und (60-70 Jahre) auch bei Ausschluß von Ausreißerwerten keine eindeutigen Korrelationen von mindestens $\pm 0,5$ zwischen dem Alter der Patienten und den CEA-Werten in Plasma und Urin vorliegen, bleibt zu diskutieren, ob das Alter - per se (wie Beaudonnet et al und Berardi et al, III fanden) keine Auswirkung auf das Niveau der CEA-Werte ausübt, oder ob die Anzahl der Patienten des jeweiligen Kollektives zu gering ist, um eine tatsächlich vorhandene Korrelation erkennbar werden zu lassen.

Auch die Korrelation der postoperativen Zeitspanne mit dem jeweiligen CEA-Plasma/-Urinwert zeigt trotz einzelner hinweisender Wertepaare keinen deutlichen Zusammenhang auf, so daß die signifikante CEA-erhöhung im Urin in diesen beiden Kollektiven eine von der Harnableitung direkt beeinflusste Größe zu sein scheint, zumal auch bei Patienten ohne zusätzliche CEA-wirksame Parameter (= Mehrzahl der Fälle) außer der Harnableitung selbst erhebliche CEA-erhöhungen im Urin vorliegen.

Da es bei diesem Patientengut unmöglich war, den Ileum-/Colonconduit bzw. den HDI als Quelle für CEA-erhöhungen direkt, d.h. bioptisch nachzuweisen (Biopsie und indirekte IF), mußte der künstliche Harnweg als Ursache unter Ausschluß anderer CEA-positivierender Faktoren herausgearbeitet werden.

Schwierigkeiten, den postoperativen Harnweg als Ort der CEA-erhöhungen festzulegen, lagen darin, daß

- a) keine Einigkeit über den tolerierten, physiologischen CEA-Spiegel in Plasma und Urin besteht,
- b) bei den meisten Patienten präoperativ, d.h. bei Vorliegen des Tumors keine CEA-Bestimmungen durchgeführt worden waren, so daß Ungewißheit darüber bestand, ob ein Rezidiv wahrscheinlich CEA-aktiv oder -inaktiv zu sein habe,
- c) möglicherweise CEA-wirksame Faktoren speziell diesem I. Patientenkollektiv aufgrund der Tumoranamnese gemein sind, die von mir nicht erfaßt und somit als Quelle in Betracht gezogen werden konnten,
- d) daß andere Faktoren des Untersuchungsablaufes wie z.B. Lagerung, Verschickung, Abnahme der Proben, Testdurchführung so normiert sein mußten, daß sie für die Auswertung der Ergebnisse indifferent waren
(zur Normierung der Faktoren siehe Teil III)

Diese Schwierigkeiten konnten folgendermaßen gelöst werden:

ad a)

wie schon in II ausführlich erläutert, entschied ich mich für den CEA-Plasmanormalwert von 2,5 ng/ml unter Umgehung der allgemein angegebenen falsch-positiven Rate von mindestens 10% durch Erfassung aller möglichen CEA-wirksamen Parameter. Durch ihre Kenntnis war es möglich, bei diesen Patienten evtl. erhöhte Werte mit Zurückhaltung zu beurteilen; es war jedoch dadurch nicht erforderlich, diese Unsicherheitsrate auf alle Patienten auszudehnen.

Für die Interpretation der CEA-Urinwerte gilt zwar, daß bezüglich des Normwertes von 30 ng/ml keine allzugroßen Erfahrungen vorliegen, eine gewisse Sicherheit besteht jedoch retrospektiv durch die Lage der Urinwerte selbst, die 'alle' weit über der maximal genannten Schwelle von 115 ng/ml liegen.

Weiterhin wurden auch hier alle zu falsch-positiven Ergebnissen führenden Faktoren wie z.B. Harnwegsinfekte durch Kontrollen auszuschalten versucht, um die den Normalwert umgebende Grauzone besser auszuleuchten.

ad b)

Da häufig Rezidive von primär CEA-aktiven Tumoren vorliegen, die evtl. aufgrund der Selektionierung CEA-negativer Klone nicht zu einer CEA-erhöhung im Plasma/Urin führen, ist zur Interpretation postoperativer Werte die Kenntnis präoperativer CEA-spiegel nicht erforderlich, wie dies von einigen Autoren gefordert wird. Zudem unterzogen sich alle Patienten der ersten Gruppe einer vollständigen Tumornachuntersuchung, so daß dieser Einwand nicht von Bedeutung ist.

ad c)

Es erscheint unwahrscheinlich, daß dem ersten Kollektiv aufgrund seiner Tumoranamnese CEA-wirksame Parameter gemeinsam sind, während gleichzeitig in Kollektiv II mit I vergleichbar erhöhte CEAwerte - ohne Tumoranamnese - vorkommen.

ad d)

Zur Normierung der zusätzlich die Auswertung möglicherweise beeinträchtigenden Faktoren s. Teil III.

Aufgrund der in Kollektiv II ebenfalls breit erhöhten CEA-Urinwerte und der postoperativen CEA-sequenzen einiger Patienten der I. Gruppe mit CEA-Urinerhöhungen über mehrere Jahre ohne Rezidivierung bleibt eine, von der Tumornachkontrolle nicht erfaßte, in Fällen mit CEA-Urinerhöhung einhergehende Rezidivierung völlig unwahrscheinlich, bzw. bleibt nur die künstliche Harnableitung als Quelle der CEA-erhöhungen selbst bestehen.

Dies führen auch einige Autoren wie Oshiumi et al¹¹², Bell et al⁸⁵, Guinan et al⁴², Fraser et al¹²⁴ und Wahren et al¹⁶⁷ an, die bei Ileumconduit- und HDI-Patienten erhöhte CEA-Urinwerte fanden;

Oshiumi fand bei 66 Cystektomiepatienten mit Rekonstruktion der Harnwege unter Benutzung von Darmsegmenten CEA-erhöhungen im Urin ohne Tumorrezidiv - er zeigte, daß der Anteil der CEA-Urinerhöhungen bei Patienten mit bestehendem Blasen-CA sogar mit 86,96% niedriger lag als bei tumorfreien Patienten mit Ileumconduit (97%), Ureteroplastik (100%) oder Cystoplastik (96%), und er interpretierte das die CEA-erhöhungen verursachende Antigen

als "NCA" des Dünndarmes, der leicht entzündlich verändert sei.

Weiterhin postulierte Oshiumi, die bei Ileumconduit im Vergleich zu Colocystoplastiken relativ höheren CEA-Urinwerte basierten auf dem Verhältnis der Mukosae von Dünn-zu Dickdarm = 6,8 : 1,8.

Guinan fand bei Ileumconduitträgern bei einem Normalwert von 2,5 - 4,0 ng/ml eine mittlere CEA-Urinerhöhung auf 15,8 ng/ml.

Fraser fand ebenfalls CEA-erhöhungen im Ileumconduiturin, jedoch waren diese - relativ zu den HDI-fällen - erheblich kleiner, was aufgrund der Ergebnisse über den physiologischen Gehalt der Darmsekrete an CEA/NCA erklärbar ist.

Auch in unseren beiden Kollektiven erscheint bei Berücksichtigung aller abschwächenden Faktoren eine unspezifisch-entzündliche Beteiligung der zur Harnableitung verwendeten Darmsegmente und infolgedessen vermehrte CEA-expression wahrscheinlich.

Aufgrund der Ergebnisse von LoGerfo et al.⁹, Rogers et al.⁴³, Egan, Rule et al.⁴⁴ und Rogalsky⁴⁵ sowie v. Kleist und Burtin¹³⁵ über die physiologische Präsenz von CEA in der normalen Darmmukosa (hämorrhoidaler Mukosa) wird postuliert, daß bei der Überwiegenden Zahl der Patienten beider Kollektive ein verändertes Verhalten der Darmwand mit erhöhter Expression des Antigens ins Lumen durch Abschilferung von Epithel und Mucus vorliegt.

Diese Vermutung wird von Ergebnissen durch P. Reifferscheid et al.¹⁶⁵ durch ihre histologischen, histochemischen und morphometrischen Untersuchungen von Ileumconduit-schleimhaut bestärkt. Die Autoren fanden - eine bei 8 untersuchten Kindern und 5 Erwachsenen - mit zunehmender Funktionsdauer wachsende Zottenatrophie, wie an einer Zottenverplumpung, Synechiebildung und gar völligem Zottenverlust erkennbar war.

Dem entsprach morphometrisch ein Schleimhautumbau vom hyperregeneratorischen Typ mit Ausbildung von Pseudokrypten wie bei der Zöliakie. Bei einzelnen Patienten fand der Umbau der Mucosa nur herdförmig statt, überall war waren jedoch unabhängig von bakterieller Infektion die Submucosae des harnableitenden Segmentes entzündlich-

-zellig infiltriert, oder zumindest die Anzahl der Becherzellen erhöht, ohne daß eine Metaplasie des Darmepithels zu Urothel bestand.

Neben diesem Umbau der Schleimhaut fand sich auch ein -der zellulären Infiltration entsprechendes- Ödem und häufig eine Hyperämie aufgrund der entzündlichen Vorgänge. Histochemisch konnte ein vermehrter Gehalt an Glykoproteinen nachgewiesen werden.

Wenngleich die große Mehrzahl der Patienten unseres Kollektives keinen Ileumconduit tragen (sondern CC), und die damit verbundenen, unterschiedlichen Verhältnisse von Zotten- zu Kryptengröße ein reines Übernehmen dieser Befunde verbietet, so kann doch davon ausgegangen werden, daß im Prinzip im Colon-Segment der gleiche entzündliche Umbau der Schleimhaut stattfindet.

Dabei sollte 'entzündlich' nicht als aktiv-florider Vorgang wie bei Exazerbationen von Morbus Crohn mit Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, oder als chronisch destruierender Vorgang angesehen werden, sondern ist als eine, der Umstellung auf den nicht-physiologischen urinären Inhalt mit gegenüber Darminhalt veränderter Zusammensetzung (andere ionale Komposition, niedrigerer pH, erhöhte Konzentration von harnpflichtigen Substanzen) Wegfall von die Mukosa stimulierenden Stoffen wie intestinale Hormone und Gallensäuren etc) adäquate Reaktion der Darmschleimhaut zu verstehen.

Wenn man dazu die in Teil II.5a) erläuterte CEA-Lokalisation in Dünn- und Dickdarm- wie von Rogalsky beschrieben- mit lumennaher, membranassoziierter Position des CEA bedenkt, ist eine solche Lokalisation des CEA als Prädispositionsfaktor für eine entzündliche Herauslösung zu verstehen.

Schema der intrazellulären CEA-Lokalisation in Becherzellen aus: Rogalsky⁴⁵

rER = rauhes endoplasmatisches Retikulum

gER = glattes

SG = Sekretionsgranulum

++++ = CEA++



Dabei nennt Rogalsky neben der Positionierung auf dem ER, den Golgimembranen und der "granulären Grenzlinie" auch eine CEA-anreicherung in den superficialen Zellen, die infolge Desquamation beträchtliche Mengen CEA als Detritus abgeben können.

Rule et al³³ konnten histologisch eine mit adenomatöser und carcinomatöser Umwandlung der Colonmukosa einhergehende vermehrte Translokalisierung des überwiegend lumennah positionierten CEAs nach intraglandulär, intracytoplasmatisch nachweisen, also eine Verschiebung des CEA zu Orten, die physiologischerweise dem NCA reserviert sind.

In unserem Patientenkollektiv ist eine durch den chronischen, urinären Reiz bedingte, vermehrte Abschilferung des Darmepithels - wie an der häufig beobachteten Flockung des Urins erkennbar - vorhanden, so daß -aus oberflächlichen Zellen, Detritus und Mucus herauslösbares - CEA gemessen wurde, ohne daß, wie Oshiumi annimmt, eine Kreuzreaktion mit NCA vorliegen muß.

Eine solche Kreuzreaktion ist bei Verwendung des doppelt-spezifischen CEA-EIA-Testes mit geringerer Störanfälligkeit gegen NCA, NCA-2 und Antiglobulinfaktor (Masayeff et al, s.II) unwahrscheinlich. Zudem werden durch die Hitzebehandlung der Proben zwar nicht NCA-moleküle, jedoch entzündlich vermehrt vorkommende -"akute-Phase-Proteine"- (entsprechend der Konstellation im Plasma) sowie Albumine zerstört.

Für eine reizbedingte, entzündliche Herauslösung des CEA aus oberflächlichen Zellen sprechen auch Befunde von Huitric et al¹⁶⁶, der beobachtete, daß die Intensität der CEA-positivität im Darm mit dem jeweiligen Zustand der apikalen Tumoroberfläche variierte, d.h. bei intakter Oberfläche und geringem Zellabstoß wurde intraluminal wenig CEA gefunden, bei alterierter Oberfläche mit starker Lysis der Zellen wurde CEA intraluminal angereichert.

Rule et al³³ betrachtet die bei entzündlichen Erkrankungen des Darmes erhöhten CEAwerte im Plasma sowie im Darminhalt als Ausdruck einer erhöhten Ausschüttung des GPs bei Regeneration der veränderten Darmwand unter gleichzeitiges physiologisches Durchlaufen einer Redifferenzierungsphase, die entsprechend der embryonalen Differenzierung

mit einer De-Repression/Expression des CEA durch potentere Zellen einhergeht.

Auch Huitric et al¹⁶⁶ fanden einen eindeutigen Bezug von CEA-lokalisation und Differenzierung der produzierenden Zelle.

Das "Ankurbeln" einer fortlaufend vermehrten Regenerationstendenz der Darmwand mit erhöhter CEA-expression aufgrund der De-Reprimierung der CEAsynthese ist bei beiden Kollektiven sehr wahrscheinlich zusätzlich zur quantitativ geringen Menge von physiologischerweise herausgelöstem CEA aus dem Darmepithel vorhanden (Khoo et al²³: CEA aus Darmwand 23-86ng/g Gewebe), wofür die z.T. extremen Werte bis zu 3500ng/ml sprechen.

Bei einer ausschließlich physiologischen Herauslösung des CEA würden solche Werte im Urin einer Menge von 135-141 g Gewebe entsprechen, die schwerlich dauernd abgehen können!

Gegen die Herkunft des CEA aus intracytoplasmatischen Bestandteilen von Leukocyten oder Erythrocyten infolge der entzündlichen Auflockerung des vermehrt vaskularisierten Gewebes sprechen Befunde von Bordes et al⁵⁶, der CEA mit indirekter IF-Technik im Gegensatz zu NCA vergeblich in Leukocyten, Erythrocyten und anderen Zellen des hämatopoietischen Systems als intracytoplasmatischen Bestandteil nachzuweisen versuchte.

Für die besondere Empfänglichkeit des kindlichen Schleimhautgewebes für CEA-herauslösung spricht die von Burtin, v. Kleist et al²⁷ gefundene, bei Kindern physiologische Existenz von CEA in der Colomukosa, womit die in einem höheren Bereich von CEA-erhöhungen liegenden Werte erklärt werden könnten.

Wenn ergo die CEA-erhöhungen im Urin mit der Hypothese

* reizbedingte, entzündliche Herauslösung des CEA * gleichzeitige De-Repression der Synthese des GPs *

erklärt werden können, so müßten entgegen den vorgenannten indifferenten Korrelationsbefunden das Alter per se mit seiner allgemein erniedrigten Stoffwechselrate und erniedrigter Reaktionswilligkeit der Gewebe doch einen negativen Faktor für die CEAsynthese darstellen.

Auch die postoperative Zeitspanne müßte unter dieser Voraus-

setzung ein genaueres Abbild der postoperativ ablaufenden Adaptationsvorgänge liefern.

Warum die Korrelation von absolutem Alter der Patienten und CEA-Werten in Urin und Plasma keinen deutlichen Zusammenhang in unserem Kollektiv zu Tage brachte, ist nicht definitiv zu klären.

Einerseits ist es möglich, daß, wie bereits in V erwähnt, eine Korrelation durchaus besteht, in unserem Kollektiv mit geringer Patientenzahl und anderen Faktoren wie ungewollter Selektierung durch Verhinderung mancher Patienten etc. nicht sichtbar wird.

Zum anderen kann man eine Potenzierung der Reaktionsbereitschaft des Darmgewebes aufgrund der (peri-)operativen Eingriffe und Überwinden der altersbedingten, erniedrigten Empfindlichkeitsschwelle zumindest für einen adäquaten Zeitraum nach der Operation annehmen.

Dafür spricht auch eine Differenz der pathologischen Urin-CEA-Werte von 10% zwischen I. und II. Kollektiv (letzteres umfaßt die jugendlichen CC- und Ileumconduitträger !).

Das postoperative Zeitintervall sollte sich daher eher in einer Anpassung des Darmsegmentes und entsprechender CEA-expression abbilden; da jedoch Anpassungsvorgänge bei chronischen Reizeinwirkungen individuell verschieden stark und schnell ablaufen, sich daher Zustände verschiedener Expressionslagen überlagern, wird eine tatsächlich vorhandene Anpassung der CEA-Urinwerte an die postoperativ zurückgelegte Zeitspanne in unserem Patientengut nicht deutlich.

Die in beiden Kollektiven von CC-Trägern mit 56,25% und 43,9% Anteil pathologischer CEA-Plasmawerte sind bei einem Median von 2,2ng/ml aufgrund der insgesamt vorhandenen, möglicherweise gering CEA-modulierenden Faktoren sowie physiologischen Zustände vernachlässigbar, und sollen hier nicht als Ausgangspunkt einer Interpretation erhöhter CEA-Plasmawerte bei CC-Trägern dienen.

Dagegen bedarf der Anteil von 82,80% erhöhter CEA-Plasmawerte bei 28 HDI-Trägern mit einem durchaus über der Normgrenze liegenden Median von 4,7ng/ml einer Erklärung, die über das Maß der den CEA-Plasmaerhöhungen der CC-Träger zugebilligten Faktoren hinausgeht.

Da der Anteil von Fällen mit benignen, CEA-aktiven Faktoren unter den HDI-Trägern mit 32,14% zwar größer als der entsprechende Anteil unter den jugendlichen CC-Trägern mit 23,8% (beachte die mit dem Alter zunehmende Expositionszeit gegenüber Rauchen, Alkohol etc) , jedoch geringer als bei den CC-Trägern der gleichen Altersstufe (mit 43,75%) ist, kann ein vermehrtes Einwirken von CEA-stimulierenden Faktoren unter den HDI-Trägern für den erhöhten Median nicht verantwortlich gemacht werden.

Die von einigen Autoren bei infiltrierendem Tumorwachstum und daraus resultierender erhöhter Vaskularisierung der Darmwand postulierte erhöhte Abschwemmung von CEA ----> ins Portalblut und damit eine CEA-Plasmaerhöhung, sollte bei normaler Funktion der Leber und damit normaler Metabolisation und Ausscheidung des CEA nicht in einer systemischen Anhebung des CEA-wertes resultieren.

Jedoch kann der Vorgang eines nicht ins Darmlumen, sondern in das venöse Blut abgeschwemmten CEAs des Darmepithels bei entzündlich aufgelockertem Endothel eine Hypothese für die systemische Anhebung des CEA-Plasmawertes liefern, sofern ein Abfluß über die Rektalvenen in die V.cava inferior unter Umgehung der Leber angenommen wird. Dieser Weg kann jedoch nicht ohne weiteres für die in das Sigma eingepflanzten Ureter und Nachschaltung des Darmsegmentes mit normalem Abfluß zur Leber angenommen werden, so daß die mäßige, im gesamten Kollektiv der HDI-Träger vorhandene CEA-Plasmaerhöhung als Zufallsprodukt angesehen oder unerklärt bleiben muß.

Da Masayeff et al (s.S.34) in ihren Untersuchungen zur Aussagekraft des CEA-EIA-Testes eine Sensibilitätsschwäche des Testes im Bereich von 0,5 - 7 ng/ml betonen, sollte die breite Anhebung der CEA-Plasmawerte unter den HDI-Trägern nicht der Harn- um -leitung -per se- zugeschrieben werden.

VII. Schlußfolgerung

In einem Patientenkollektiv mit tumorfreien Ileumconduit- (n=1), Colonconduit- (n=16) und HDI-Trägern unter eindeutiger Bevorzugung der CC-Träger konnte eine, von anderen pathologischen Veränderungen unabhängige, breite CEA-erhöhung im Urin festgestellt werden.

CEA-Plasmaspiegel waren nicht oder unerheblich milde erhöht. Durch ein Vergleichskollektiv gesunder, meist jugendlicher Personen mit Harnableitungen (Ileumconduit 2x , CC 42x, HDI 1x) aus nicht-tumoröser Ursache mit ebenfalls stark erhöhten CEA-Urinwerten konnte die Harnableitung per se als Quelle der CEA-expression unter Umgehung des biotischen Nachweises und mit Hilfe eindeutiger literarischer Erfahrungen herausgearbeitet werden.

Die hierdurch zum Zwecke postoperativer Kontrollen bei ehemaligen BCA-Patienten mit Harnab-/umleitungen durchgeführten CEA-Urinbestimmungen sind somit in ihrer Aussagekraft bezüglich eines Tumorrezidivs erheblich geschwächt worden, zumal eine milde, tumorbedingte CEA-Urinwertanhebung durch die massive, harnableitungsbedingte CEA-expression überlagert und damit für die Rezidivfrühdagnostik untauglich ist.

Die Kosten eines einzelnen CEA-Plasma-/Urin-Testes mit ca. 12,-DM (cave: Preis für Großlabor) /Probe stellen zwar eine relativ günstige Untersuchung dar, erfahren jedoch in Anbetracht der vorgenannten Gründe in der Aussagekraft eine erhebliche Relativierung gegenüber den zunächst teurer imponierenden radiologischen, cytologischen und invasiven Eingriffen ; bedenkt man jedoch , daß zur effektiven Beurteilung eines einzelnen CEA-wertes immer eine Sequenz von mindestens drei - in zeitlich günstigem Abstand durchgeführten - CEA-werten notwendig ist, so stehen hiermit die relativ zur Aussagekraft und für einen Praxisbetrieb hohen Kosten für einen CEA-wert im Urin der wissenschaftlich berechtigten Forderung nach Erfahrungsbereicherung der CEA-verwendung durch häufigere Bestimmungen gegenüber. Sie sollten Institutionen/Kliniken vorerst überlassen werden, die aufgrund der hohen Zahl an Auswertungen aus verschiedenen Fachbereichen einzelne Proben zu einem relativ günstigen Preis und Aufwand (!) durchführen können.

VIII. Literaturverzeichnis

- 1) Gold,P; Freedman,SO. Journal of Experimental Medicine
121:439-62,1965
Demonstrations of tumor-specific antigens in human colonic
carcinomata by immunological tolerance and absorption
techniques
- 2) Gold,P; Freedman,SO. Journal of Experimental Medicine
122:467-81, 1965
Specific CEAs of the human digestive system
- 3) Krupey,J; Gold,P; Freedman,SO. Nature(London)
215:67-78,1967
Purification und characterization of CEA of the human
digestive system
- 4) Gold,P. Cancer 20:1663,1967
Circulating antibodies against CEA of the human digestive
system
- 5) Gold,P; Gold,M;Freedman,SO. Cancer Research 28:1331-
34,1968
Cellular location of the CEAs of the human digestive
system
- 6) Gold,P; Krupey,J; Ansari,H. Journal of the National
Cancer Institute 45:219,1970
Position of the CEA of the human digestive system
in ultrastructure tumor cell surface
- 7) Thomson,DMP; Krupey,J; Freedman,SO; Gold,P.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA
64:161-67,1969
The Radioimmunoassay of the Circulating CEA of the
human digestive system
- 8) Gold,P;Shuster,J; Freedman,SO. Cancer 42:1339-
1405,1978
CEA in clinical medicine
- 9) Lo Gerfo,P. American Surgeon 181(4):81-84,1975
CEA and prognosis in patients with colonic cancer
- 10) Staab,HJ; Anderer,FA ; Stumpf,E.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 102(30):1082-86,
1977
Carcinoembryonic antigen
- 11) Khoo,SK; Mackay,EV. Cancer 34:542-48,1974
CEA by RIA in the detection of the recurrence during
long-term follow-up of genital cancer
- 12) Van Nagell,Jr;Goldenberg,DM. Cancer 41(6):2335-40,1978
CEA in ovarian epithelial cystadenocarcinomas
- 13) Mach,JP; Vienny,H; Jaeger,P; Holdemann,B;Egely,R;
Pettavel,J. Cancer 42:1439-47,1978
Long-term follow-up of colorectal carcinoma patients
by repeated CEA-Radioimmunoassay
- 14) Sorokin,JJ;Sugarbaker,PH;Zamcheck,N.
Journal of the American Medical Association
228(1): 49-53,1974
Serial CEA assays

- 15) Zamcheck, N. Advances in Internal Medicine
19:413-33, 1974 (71 ref.)
CEA: quantitative variations of circulating levels in
benign and malignant digestive tract diseases
- 16) Moore, T.L; Kupchik, H.Z; Marcon, N; Zamcheck, N.
American Journal of Digestive Diseases 16:1, 1971
CEA assay in cancer of the colon and pancreas and
other digestive tract disorders
- 17) Lo Gerfo, P; Krupey, J; Hansen, H.J.
New England Journal of Medicine 285:138-41, 1971
Demonstration of an antigen common to several varieties
of neoplasia
- 18) Reynoso, G; Chu, T.M; Holyoke, D.
Journal of the American Medical Association
220:361-65, 1972
CEA in patients with different cancers
- 19b) Dhar, P; Moore, T; Zamcheck, N.
Journal of the American Medical Association 221:31-35, 1972
CEA in colonic cancer: Use in pre- and postoperative
diagnosis and prognosis
- 19a) Dhar, P; Moore, T; Zamcheck, N. in:
Proceedings of the First Conference and Workshop on
Embryonic and Fetal Antigens in Cancer (Oak Ridge, Tenn.
Oak Ridge National Laboratory May 1971) pp.393-400
- 20) Lo Gerfo, P; Lo Gerfo, F; Herter, F.
American Journal of Surgery 123:127-31, 1972
Tumor-associated antigen in patients with carcinoma of
the colon
- 21) Laurence, D.J; Stevens, U; Bettelheim, R. British Medical
Journal 3:605-09, 1972
Evaluation of the role of CEA in the diagnosis of
gastrointestinal, mammary and bronchial carcinoma
- 22) Lehmann, F.G; Lorenz-Mayer, H; Gropp, C.
Zeitschrift für Gastroenterologie (Verhandlungsband)
12:108-27, 1976
CEAs (Proceedings)
- 23) Khoo, S.K; Warner, N.L; Lie, J.T.
International Journal of Cancer 11:681-87, 1973
CEA activity on tissue extracts: a quantitative study of
malignant and benign neoplasms, cirrhotic liver, normal
adult and fetal organs
- 24) Ziegenbein, R. Zentralblatt für Chirurgie 105:1537-45, 1980
Onkofetale Proteine -Eigenschaften und klinische
Bedeutung als Tumormarker
- 25) Drewinko, B; Yand, L.Y. Experimental Cell Research New York
101:414-16, 1976
Restriction of CEA synthesis to the stationary phase of
growth of cultured human colonic carcinoma cells
- 26) Burtin, P; Roubertie, P; Chavanel, G.
Journal of the National Cancer Institute 48:25, 1972
Immunological study of polyps of the colon

- 27) Burtin,P; Sabine,MC;Chavanel,G; v.Kleist,S.
International Journal of Cancer 10: 72-76,1972
Presence of CEA in children's mucosa
- 28) Doos,WG; Wolff,WJ; Shiya,H. Cancer 36:1998-2003,1975
CEA levels in patients with colorectal polyps
- 29) Felberg,NT; Michelson,JB; Shields,JA.
Cancer 37:1397-1402,1976
CEA family syndrome
- 30) Kleinman; Turner,MD. Gastroenterology 62:772,1972
Serum CEA in patients with inflammatory bowel disease
- 31) Moore,TL; Kantrowitz,PA;Zamcheck,N.
Journal of the American Medical Association 222:994-047,
1972 CEA in inflammatory bowel disease
- 32) Wight,DG; Gazet,JC.
Proceedings of the Royal Society of Medicine
65:967-68,1972
CEA levels in the inflammatory disease of the large bowel
- 33) Rule,AH; Golesky-Reilly,C; Sachar,DB.
GUT 14:880-84,1973
Circulating CEA: relationship to the clinical status of
patients with inflammatory bowel disease
- 34) Booth,SN; Kinf,J; Leonard,J.
Annales d'Immunologie 124C:631-32,1973
Serum CEA in normal individuals and in clinical disorders
- 35) Dilawart,JB; Lennard-Jones,JE; Mackay,AM.
GUT 16:255-60,1975
Estimation of CEA in ulcerative colitis with special
reference to malignant change
- 36) Mitchell,AB; Gill,AM; Orchard,RT.
Digestive Diseases and Sciences 20:407-17,1975
CEA in patients suffering from ulcerative proctocolitis
- 37) Gardner,RC; Feinerman,AR;Kantrowitz,PA;Goodblatter,S;
Loewenstein,MS;Zamcheck,N.
American Journal of Digestive Diseases 23:129-33,1978
Serial CEA levels in patients with ulcerative colitis
- 38) Tabelle in Abwandlung aus:
Loewenstein,MS; Zamcheck,N. Cancer 42(3):1412-18,1978
CEA-levels in benign gastrointestinal disease states
- 39) Kruis,W;Pfaff,G;Lamerz,R;Eisenburg,J.
Fortschritte der Medizin 95(47-48): 2795-98,1978
CEA blood level in patients with Crohn's disease with
reference to localization, duration and severity of the
disease
- 40) Snyder,DS;Miller,AB. Cancer 34(Supplement):32-35,1974
Proceedings of the First Conference on CEA,Test Collabo-
rative Study Nutley New Jersey,Collaborative CEA test
results
- 41) Thompson,WG. Canadian Medical Association Journal
110:775-77,1974
CEA and AFP in ulcerative colitis and regional enteritis
- 42) Guinan,P; Bush,I; Ablin,RJ. Clinical Research 490A,1974
CEA-like antigen in ileal-conduit urine
- 43) Rogers,GT; Keep,PA. European Journal of Cancer 16:127-31,
1979 CEA-like activity in normal colon tissue

- 44) Egan,ML; Pritchard,DG; Todd,CW.
Cancer Research 37:2623-43,1977
Isolation and immunochemical and chemical characterization
of the CEA-like substances in colon lavages of healthy
individuals
- 45) Rogalsky,VY. in :
Oncodevelopmental Gene Expression by Fishman and Sell,
Academic Press Inc.New York 1976 (593) QZ 200 o581,
pp.593-98
Specificity,localization and prevalence of CEA
- 46) Freed,DLJ; Taylor,G. British Medical Journal 1:85-87,1972
CEA in feces
- 47) Rosai,J; Tillack,TW; Marchesi,VT.
International Journal of Cancer 10: 357-67,1972
Membrane antigens of human colonic carcinoma and non-
-tumoral mucosa: results obtained with a new isolation
method
- 48) Abeyounis,CJ; Milgrom,F.
International Archives Allergy and Applied Immunology
43:30-38,1972
Studies on CEA
- 49) Coligan,JE; Lautenschleger,JT;Egan,Ml.
Immunochimistry 9:377-86,1972
Isolation and characterization of CEA
- 50) Crichlow,RW;White,RR.
Proceedings of the American Cancer Research 11:18,1970
Search for CEA in adenomas of the colon
- 51) Dykes,PW; King,J. GUT 13:1000-13,1972
CEA
- 52) Kupchik,HZ; McCabe,RP; Loewenstein,MS. in:
Oncodevelopmental Gene Expression by Fishman and Sell
Academic Press Inc. New York 1976, QZ 200 o581,pp.573-76
Assays of CEA-like substances in extra-vascular fluids:
methodological considerations
- 53) Go,VLW; Ammon,HV;Holtermuller,KH;Krag,E;Philipps,SF.
Cancer 36:2346-50,1975
Quantification of CEA-like activities in normal human
gastrointestinal secretions
- 54) Goldenberg,DM; Tchilling,NG;HansenHJ;Vandervoorde,JP.
American Journal of Obstetrics and Gynecology
113:66-69,1972
CEA present in meconium: the basis of a possible new
diagnostic test of fetal distress
- 55) Hirsch-Marie,H;Chavanel,G;Burtin,P.
Annales d'Immunologie 124:609,1973
CEA and CEA-like antigens in feces
- 56) Dordes,M; Knobel,S;Martin,F. European Journal of Cancer
11:783-86,1975
CEA and related antigens in blood cells and hematopoietic
tissues
- 57) Macnab,GM; Urbanowicz,JM; Kew,MC. British Journal of
Cancer 38(1): 51-54,1978
CEA in hepatocellular cancer

- 58) Moore, TL; Dhar, P; Zamcheck, N. Gastroenterology 63:88, 1972
CEA in liver disease
- 59) Moore, M. Journal of Bone and Joint Surgery 53:13-22, 1971
Tumor-specific antigens
- 60) Hansen, HJ; Snyder, JJ; Miller E; Vandervoorde, JP; Miller, ON;
Hines, LR; Burns, JJ. Archives of Internal Medicine
134:59-61, 1974
Radioimmunoassay of CEA .A diagnostic test for carcinoma
of colon and pancreas
- 61) Lurie, BB; Loewenstein, MS; Zamcheck, N.
Journal of the American Medical Association 233:326-30, 197
Elevated CEA levels and biliary tract obstruction
- 62) Bullen, AW; Losowsky, MS; Carter, S.
Gastroenterology 73:673-78, 1977
Diagnostic usefulness of plasma CEA levels in acute and
chronic liver disease
- 63) Khoo, SK; Mackay, EV. Journal of Clinical Pathology
26:470-75, 1975
CEA in serum and diseases of the liver and pancreas
- 64) Delwiche, R; Zamcheck, N; Marcon, N. Cancer 31:328-30, 1973
CEA in pancreatitis
- 65) Concannon, JP; Dalbow, MH; Liebler, GA. Cancer 34:184-92, 1974
The CEA in bronchogenic carcinoma
- 66) Lo Gerfo, P; Herter, FP. Journal of Surgical Oncology 4:1-7,
1972 Demonstration of tumor-associated antigen in
normal colon and lung
- 67) Meeker, WR, Jr. Cancer 42:1463-67, 1978
Influence of speciality affiliation on physicians' pattern
of use of the CEA test
- 68) Pauwels, R; Van der Straeten, M. Thorax 30:560, 1975
Plasma levels of CEA in bronchial carcinoma and chronic
bronchitis
- 69) Vincent, RG; Chu, TM; Fergen, TB. Cancer 36:2069-76, 1975
CEA in 228 patients with carcinoma of the lung
- 70) Jakobsson, PA; Wahren, B.
Canadian Journal of Otorhinolaryngology 4(1):46-50, 1975
Elevated plasma CEA levels during radiotherapy for
glottic carcinoma of the larynx
- 71) Ishikawa, N; Hamada, S. British Journal of Cancer 34(2):111-
115, 1976
Association of the medullary CA of the thyroid with CEA
- 72) Davidson, AG; Mincey, EK; Israels, S. Lancet 2:1393-94, 1973
Letter; CEA in cystic fibroses
- 73) Feldman, DM; Plonk, JW. American Internal Medicine
83(1):82-83, 1975
CEA and carcinoid tumors
- 74) Wang, JJ; Sinks, LF; Chu, TM. Journal of Surgical Oncology
1974:211-17
CEA in patients with neuroblastoma

- 75) Helson, L; Ghavim, F; Wu, C.J.
Journal of the National Cancer Institute 57(3):725-26, 1976
CEA in children with neuroblastoma
- 76) Ahmed, A.R. Lancet 7, 1976
CEA in dermatoses
- 77) Penneys, N.S; Nadji, M; McKinney, E.C.
Journal of the American Academy of Dermatology 4(4):401-03, 1981
CEA present in human eccrine sweat
- 78) Unger, A; Panayi, G.S; Lessof, M.H. Lancet 27, 1974
CEA in rheumatoid arthritis
- 79) Steward, A.M; Nixon, D; Zamcheck, N. Cancer 38:1246-52, 1974
CEA in breast cancer patients: serum levels and disease progress
- 80) Menendez-Botet, C.J; Nisselbaum, J.S; Fleisher, M.
Clinical Chemistry 22:1366-71, 1976
Correlation between estrogen receptor protein and CEA in normal and carcinomatous human breast tissue
- 81) Van Nagell, Jr; Donaldson, E.S; Gay, E.C; Rayburn, P; Powell, D.F; Goldenberg, D.M. Cancer 42(5):2428-2434, 1978
CEA in carcinoma of the uterine cervix- prognostic value of serial plasma determinations
- 82b) DiSaia, P; Haverbeck, B.J; Dyce, B.J.
American Journal of Obstetrics and Gynecology 121(2):159-63, 1975
CEA in patients with gynecological malignancies
- 82a) DiSaia, P; Haverbeck, B.J; Dyce, B.J.
Surgery, Gynecology and Obstetrics 138:542-44, 1974
CEA in patients with squamous cell carcinoma of the cervix uteri and vulva
- 83) Van Nagell, Jr; Donaldson, E.S; Hood, E.C; Goldenberg, D.M.
Cancer 35:1372-76, 1975
CEA in patients with gynecological malignancies
- 84a) Goldenberg, D.M; Preston, D.F; Primus, F.J.
Cancer Research 34:1-9, 1974
Photoscan localization of GW-39 tumors in hamsters using radiolabeled anti-CEA-IgG
- 84b) Goldenberg, D.M; Preston, D.F; Primus, F.J.
New England Journal of Medicine 298(25):1384-86, 1978
Use of radiolabeled antibodies to CEA for the detection and localization of diverse cancers
- 85) Hall, R.R. British Journal of Urology 52:166, 1980
CEA and urological carcinoma - a review after 7 years
- 86) Breborowicz, J; Easty, G.C; Neville, A.M.
Annales d'Immunologie 124C, 613-14, 1973
The monolayer and organ culture of human colorectal carcinomata and the associated normal colonic mucosa and their production of CEA

- 87) Drewinko,B;Yang,LY. Oncology 37(5):336-42,1980
Observations on the synthesis of CEA by an established human colonic carcinoma cell-line
- 88) Boyd,CR;Bivins,BA;Kashnuri,R.
Journal of Surgical Oncology 8:507-12,1976
Plasma CEA,tumor CEA and tumor histology
- 89) Zamcheck,N. Cancer 36: 2460-68,1975
The present status of CEA in diagnosis, prognosis and evaluation of therapy
- 90) Costanza,ME;Pinn,V;Schwarte,RS.
New England Journal of Medicine 289: 520-22,1973
CEA antibody complexes in a patient with colonic carcinoma and nephrotic syndrome
- 91) Carrel,S;Delisle,MC;Mach,JP.
Schweizerische Medizinische Wochenschrift 108(25):
954-58,1978
Antiserums against CEA can induce a specific lysis of colon carcinoma cells by normal lymphocytes
- 92) Pape,GR;Troye,M;Perlman,P.
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 83:1220-23,17-21,1977
Die Rolle IgG-abhängiger K-Zellen des peripheren Blutes in einem Tumorsystem
- 93) Troye,M;Perlman,P;Pape,GR. Journal of Immunology 119(3):1061-67,1977
The use of Fab fragments of anti-human IgG as analytic tool for establishing the involvement of immunoglobulin in the spontaneous cytotoxicity to cultured tumor cells by lymphocytes from patients with bladder CA and healthy donors
- 94) MacSween,JM;Anderson,GH. Cancer 40:808-12,1977
The quantitative relationship of CEA to tumor cells of different organs
- 95a) Rosenthal,KJ;Palmer,JL;Harris,JA.
Journal of Immunology 115:1049-53,1975
Antibody-induced redistribution of CEA on the cell-surface: utilization in separation of CEA and its isoantigen A
- 95b) Rosenthal,KJ;Palmer,JL;Harris,JA.
Cancer Research 40:4744-50,1980
Factors affecting the expression of CEA at the surface of cultured human carcinoma cells
- 96) Collatz,E;v.Kleist,S;Burtin,P.
International Journal of Cancer 8:298-303,1971
Further investigations of circulating antibodies in colon cancer patients. On the autoantigenicity of CEA
- 97) Lo Gerfo,P;Herter,FP. International Journal of Cancer 9:344,1972
Absence of circulating antibodies to CEA in patients with gastrointestinal malignancies
- 98) Holyoke,D;Reynoso,G;Chu,TM. Annals of Surgery 176:559-64, 1972
CEA in patients with carcinoma of the digestive tract

- 99) Zamcheck, N; Doos, W G; Prudente, R.
Human Pathology 6(1):31-45, 1975
Prognostic factors in colonic carcinoma: correlation of serum CEA level and tumor histopathology
- 100) Hirai, T; Yamamoto, H; Hamaoka, T.
Journal of Immunology 124(6):2765-71, 1980
Relationship between CEA and major histocompatibility antigens on cultured human carcinoma
- 101) Apffel, C A; Peters, H J.
Progress in Experimental Tumor Research 12:1-54, 1969 (373 ref)
'The Symbodyes'. Tumors and Serum Glykoproteins
- 102) Renner, H. Fortschritte der Medizin 92:175-78, 1974
Carcino-fetal antigens and tumor-immunotherapy
- 103) Goldenberg, D; Sharkey, R M; Primus, F J.
Cancer 42:1546-53, 1978
Immunocytochemical detection of CEA in conventional histopathological specimens
- 104) Primus, F J; Goldenberg, D M. Cancer Research 40:497-501, 1980
Circulating immune complexes in cancer patients receiving goat radiolocalizing antibodies to CEA
- 105) Forni, G; Cavallo, G.
Progress in Biochemical Pharmacology 14:163-70, 1978
Requirements for tumor antigen immunogenicity
- 106) Lamerz, R; Ruider, H. Bulletin du Cancer 63:575-86, 1976
Significance of CEA determinations in patients with cancer of the colon-rectum and mammary gland in comparison to physiological states in connection with pregnancy
- 107) Guinan, P; Ablin, R J; Barakat, H.
Urological Research 1:101-05, 1973
CEA in patients with urological cancers
- 108) Wechsler, M; Lo Gerfo, P; Feminella, J.
Journal of Urology 109:699-701, 1973
The cancer associated antigen test as an index to failure complete removal of urological cancers
- 109) Neville, A M; Nery, R; Hall, R R.
British Journal of Cancer 28:198-207, 1973
Aspects of the structure and clinical role of the CEA and related macromolecules with particular reference to urothelial carcinoma
- 110) Guinan, P D; Ablin, R J; Dubin, A. Urology 5(2):185-87, 1975
CEA test in renal cell carcinoma
- 111) Rost, A; Kneppenberg, U; Rost, P.
Helvetica Chirurgica Acta 43:271-78, 1976
Wertigkeit des CEA für die Diagnostik maligner Tumoren des Urogenitaltraktes
- 112) Oshiumi, Y; Kamoi, I. Radioisotopes 27(8):456-59, 1978
Urinary CEA-like antigen levels in patients with urinary tract reconstructions using bowels
- 113) Hall, R R; Laurence, D J; Darcy, D.
British Medical Journal 3:609, 1972
CEA in the urine of patients with urothelial carcinoma

- 114) Hall,RR; Laurence,DJ; Neville,AM.
British Journal of Urology 45:88-92,1973
CEA and urothelial carcinoma
- 115) Guinan,P;Dubin,A;Bush,I. Oncology 32:158-68,1975
The CEA test in urologic cancer:evaluation and review
- 116) Hering,H;Hering,FJ;Weidner,W. Urologe A,A15:300-03,1976
CEA-Bestimmungen im Urin bei Patienten mit Tumoren des Urogenitaltraktes
- 117) Brühl,P;Bloch,B. :
Diagnostik und Verlaufskontrolle maligner Tumoren des Urogenitaltraktes - Wertigkeit enzymologischer und immunologischer Untersuchungsmethoden
Stuttgart Thieme Copythek 1979,3-13-577101-6
pp.gesamter Band verwendet
- 118) Ionescu,G;Romas,NA;Ionascu,C.
Journal of Urology 115:46-48,1976
CEA and bladder cancer
- 119) Ørjasaeter,H;Fossa,SD;Schjølssaeth,SA;Fjaestad,K.
Cancer 42:287-95,1978
CEA in plasma of patients with carcinoma of the bladder/urethra
- 120) Uehling,DT;Steilem,ER. Paediatrics 47(1):40-46,1971
Elevated urinary secretory IgA in children with urinary tract infection
- 121) Turner,AG; Carter,S; Higgins,E.
British Journal of Urology 49:61-66,1977
The clinical diagnostic value of CEA in haematuria
- 122) Wahren,B. Cancer 42:1533-39,1978
Cellular content of CEA in urothelial carcinoma
- 123) Guinan,P;Ablin,RJ;Sadoughi,N.
Journal of Surgical Oncology 1974,127-31
CEA-like antigen in the urin of patients with carcinoma of the bladder and normal controls
- 124) Fraser,RA;Ravry,MJ;Segura,WA.
Journal of Urology 114:226-29,1975
Clinical evaluation of urinary and serum CEA in bladder cancer
- 125) Karakousis,CP; Holyoke,ED;Chu,TM.
Journal of Surgical Oncology 7:77-80,1975
Simultaneous determination of plasma and urinary CEA level
- 126) Nery,R. Biochemical Journal 139:431-40,1974
CEA-like substances of human urothelial carcinomas
- 127) Guinan,P;Ablin,RJ;Nourkayhan,S.
Urological Research 79-83,1974
The prognostic value of CEA in the carcinoma of the prostate
- 128) Kane,RD; Mickey,DD;Paulson,DF.
Urology 8(6):559-62,1976
Serial CEA assays in patients with metastatic carcinoma of the prostate being treated with chemotherapy

- 129) Chu,TM;Shukla,SK; Mittleman,AO.
Journal of Urology 111:742-44,1974
Plasma CEA in renal cell carcinoma
- 130) Lütthgens,M;Schlegel,G.
Aus dem Symposium über CEA in Köln 1980,
Ref.:v.Kleist,S. in: Tumordiagnostik 1980(2):72-77
- 131) Krebs,BP;Francoual,MC. Cancer Immunology 3(S):15,1977
Cytosolic CEA assay in breast cancer. Comparison with
estrogen receptor and blood CEA
- 132) Abelev,GI;Perova,SD;Khramkova,NJ;Postnikova,ZA;Irlin,IS.
Transplantation 1:174-80,1963
Production of embryonal alpha-globulin by transplantable
mouse hepatomas
- 133) Wajzman,Z;Merrin,CE;Chu,TM.
Journal of Urology 114(6):879-83,1975
Evaluation of biological markers in bladder cancer
- 134) Terry,WD;Henkart,PA;Coligan,JE.
Journal of Experimental Medicine 136:200-04,1972
Structural studies of major glykoprotein preparations
with CEA activity
- 135) Burtin,P;v.Kleist,S;Sabine,MC.
Cancer 33:1299-305,1973
Immunohistological localization of CEA and non-specific
cross-reacting antigen in gastrointestinal normal
and tumoral tissues
- 136) Hammarström,S;Hedin,A;Svenberg,T;Sundblad,G.
Scandinavian Journal of Immunology 6:33-46,1978
Antigens related to CEA
- 137) Mach,JP;Pusztaszeri,G. Immunochemistry 9:1031-34,1972
CEA -demonstration of a partial identity between CEA and
a normal glykoprotein
- 138) Slayter,HS;Coligan,JE. Biochemistry 14:2323-2330,1975
Electron microscopy and physical characterization of
the CEA
- 139) Ashwell,G;Morell,AG.
Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology
41:99-128,1974(34 ref.)
The role of surface carbohydrates in the hepatic recognition
and transport of circulating glykoproteins
- 140) Thomas,P;Rottelev,G;Bauters,F;Desmou,F.
Biochemical Journal 192:837-43,1980
Studies on the mechanism of biliary excretion of circulating
glykoproteids - The CEA
- 141) Shuster,J;Livingstone,A;Banjo,C.
American Journal of Clinical Pathology 62:243-57,1974(30 ref.)
Immunologic diagnosis of human cancers
- 142) Terry,WD;Henkart,PD;Coligan,JE.
Transplantation Review 20:200-229,1974
CEA: characterization and clinical applications
- 143) Banjo,C;Shuster,J;Gold,P.
Clinical Research 20:947,1972
Heterogenicity of the CEA
- 144) Banjo,C;Gold,P;Freedman,SO.
Annales d'Immunologie 124:575-77,1973
Immunologically active glykoproteids derived from CEA

- 145) Banjo,C;Shuster,J;Gold,P. Cancer 34:2114-21,1974
Intermolecular heterogenicity of the CEA
- 146) Coligan,JE;Todd,CW. Biochemistry 14(4):805-10,1974
Structural studies on the CEA - periodate oxidation
- 147) Egan,ML;Coligan,JE;Todd,CW.
Cancer 34(4)Supplement:1504-09,1974
Radioimmunoassay for the diagnosis of human cancer
- 148) Gold,JM;Banjo,C;Freedman,SO.
Journal of Immunology 111:1872-79,1973
Immunochemical studies on the intramolecular heterogenicity of CEA
- 149) Holburn,M;Mach,JP;MacDonald,D.
Immunology 26:831-43,1974
Studies of the association of the A,B and Lewis blood group antigens with CEA
- 150) v.Kleist,S. Annales d'Immunologie 124:589-93,1973
Substances immunologically related to CEA
- 151) Darcy,DA;Turberville,C;James,R.
British Journal of Cancer 28:147-60,1973
Immunological study of CEA and a related antigen
- 152) Kuo,TT;Rosai,J;Tillack,TW.
International Journal of Cancer 12:532-42,1973
Immunological studies of membrane glykoproteins isolated from breast carcinomas
- 153) Häkkinen,IP. Immunochemistry 9:1115-19,1972
Immunological relationship of the CEA and the fetal sulphoglykoprotein antigen
- 154) Burtin,P;Chayanel,G;v.Kleist,S.
Journal of the National Cancer Institute 49:1727-28,1972
Brief communication: demonstration in normal human plasma of an antigen that cross-reacts with the CEA of digestive tract tumors
- 155) Nery,R;Bullmann,H; Barsoum,AL. Nature(New Biology)246:44-46, 1973
CEA of the erythrocyte membrane
- 156) Fleisher,M. Grabstald,H;Whitmore,WF,Jr.
Journal of Urology 117,635,1977
The clinical utility of plasma and urinary CEA in patients with genitourinary diseases
- 157) WU,JT;Madsen,AC;Bray,PF.
Biochemical Medicine 14(3):305-16,1975
A modified assay for measuring human urinary CEA activity
- 158) Praxis Dr.Ermert,Pädiater in 6500 Mainz,Christofsstraße 2
-die von Herrn Dr.Ermert erhaltenen Informationen und Proben wurden unter dieser Ziffer im Textteil insgesamt dargestellt -
- 159) Cullen,KJ;Stevens,DP;Frost,MA.
Australian and New Zealand Journal of Medicine 6(4):279-83,1976
CEA,smoking and cancer in a longitudinal population study
- 160) Persijn,JP;Korsten,CB.
Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry 14:395-99,1976
Clinical significance of urinary CEA estimations during follow-up of patients with bladder carcinoma or previous bladder carcinoma

- 161) Stevens,DP;Mackay,IR. Lancet 2:1238-39,1973
Editorial: Increased CEA in heavy cigarette smokers
- 162) Laurence,DJ;Turberville,C;Leese,C.
Proceedings of the Royal Society of Medicine 65:968-69,1972
Immunodiagnosis and gastrointestinal cancer
- 163) Ravry,M;McIntire,KR;Moertel,CG.
Journal of the National Cancer Institute 52:1019-24,1974
CEA and AFP in the diagnosis of gastric and colonic cancer
- 164) Sorokin,JJ;Kupchik,HZ;Zamcheck,N.
Immunological communications 1:11-24,1972
A clinical comparison of two radioimmunoassays for CEA
- 165) Reifferscheid,P;Weiss,C;Bürkle,G;Völter,D;Schoenemann,J;
Schaupp,D. Aktuelle Urologie 11:9-19,1980
Histologische,histochemische und morphometrische
Untersuchungen der Ileumconduit-Schleimhaut
- 166) Huitric,E;Laumonier,R;Burtin,P.
Laboratory Investigation 34:97-107,1976
An optical and ultrastructural study of the localization
of CEA in normal and cancerous human rectocolonic mucosa
- 167) Wahren,B;Edsmyr,F. Urologic Research 6:215-19,1978
CEA in serum,urine,cells of patients with bladder carcinoma
- 168) McCartney,WH;Hoffer,PB.
Radiology 110:325-28,1974
The value of CEA as an adjunct to the radiological colon exami-
nation in the diagnosis of malignancy

IX. Verzeichnis der Abbildungen

	Seite
Abbildung 1 :Relative Häufigkeit von CEA-positivitätsraten bei Patienten mit malignen urologischen Tumoren im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen	13
Abbildung 2 :Relative Häufigkeit von CEA-positivitätsraten bei Patienten mit verschiedenen malignen urologischen Tumoren	14
Abbildung 3 :Verteilung von n=49 Patienten auf diverse Ableitungsarten	20
Abbildung 4 :Verteilung von 45 tumorfreien Patienten auf diverse Altersklassen	21
Abbildung 5 :Verteilung aller 45 Patienten des II. Kollektivs auf Altersklassen	24
Abbildung 6 :Verteilung der 45 Patienten des II.Kollektivs auf diverse Ableitungsarten	24
Abbildung 7 :Prinzip der Bindungsinhibition im herkömmlichen Radioimmunoassay	31
Abbildung 8 :Testdurchführung des CEA-EIA-Testes von Abbott	38-40
Abbildung 9 :Altersverteilung von n=16 tumorfreien Colonconduiträgern	46
Abbildung 10 :Häufigkeitsverteilung der CEA-Plasmawerte bei n=16 tumorfreien CC-Trägern und Anteil pathologischer CEA-Plasmawerte	47
Abbildung 11 :Häufigkeitsverteilung der CEA-Urinwerte bei n=16 tumorfreien CC-Trägern und Anteil pathologischer CEA-Urinwerte	50
Abbildung 12 :Korrelation von CEA-Plasmawert und CEA-Urinwert bei n=16 tumorfreien Colonconduiträgern	52
Abbildung 13 :Abhängigkeit der CEA-Plasmawerte vom absoluten Alter bei n=16 tumorfreien CC-Trägern im Alter von 41-72 Jahren	53
Abbildung 14 :Abhängigkeit des CEA-Urinwertes vom absoluten Alter bei n=16 tumorfreien CC-Trägern im Alter von 41-72 Jahren	54
Abbildung 15 :Abhängigkeit der CEA-Plasmawerte vom postoperativen Zeitintervall bei n=16 tumorfreien CC-Trägern mit einer postop. Zeitspanne von 2-11 Jahren	55

Abbildung 16 :Abhängigkeit der CEA-Urinwerte vom postoperativen Zeitintervall bei n=16 tumorfreien CC-Trägern mit einer postop. Zeitspanne von 2-11 Jahren	55
Abbildung 17 :Patientin A mit CEA-sequenz	58
Abbildung 18 :Patient B mit CEA-sequenz	59
Abbildung 19 :Patient C mit CEA-sequenz	59
Abbildung 20a:Verteilung von n=28 HDI-Trägern nach Altersklassen	60a
Abbildung 20b:Verteilung der HDI-Träger-nach Geschlecht geordnet- auf CEA-Plasmawerteklassen	60b
Abbildung 21 :Häufigkeitsverteilung der CEA-Plasmawerte bei n=28 HDI-Trägern und Anteil pathologischer CEA-Plasmawerte	61
Abbildung 22 :Abhängigkeit des CEA-Plasmawertes vom absoluten Alter bei n=28 HDI-Trägern im Alter von 37-70 Jahren	63
Abbildung 23 :Abhängigkeit des CEA-Plasmawertes von der postoperativen Zeit bei n=28 tumorfreien HDI-Trägern mit einer postoperativen Zeitspanne von 2-14 Jahren	64
Abbildung 24 :Verteilung der 42 Colonconduit-Träger auf Altersklassen	67
Abbildung 25 :Häufigkeitsverteilung der CEA-Plasmawerte in Klassen bei n=41 tumorfreien Colonconduit-Trägern und Anteil pathologischer CEA-Plasmawerte	68
Abbildung 26 :Häufigkeitsverteilung der CEA-Urinwerte in Klassen bei n=43 tumorfreien CC-Trägern und Anteil pathologischer CEA-Urinwerte	69
Abbildung 27 :Abhängigkeit des CEA-Urinwertes vom CEA-Plasmawert bei n=43 CC-und Il.c.-Trägern	72
Abbildung 28 :Abhängigkeit des CEA-Plasmawertes vom Alter bei n=43 CC-und Ilc.-Trägern im Alter von 6-30 Jahren	73
Abbildung 29 :Abhängigkeit des CEA-Urinwertes vom Alter bei n=43 CC-und Il.c.-Trägern im Alter von 6-30 Jahren	74
Abbildung 30 :Abhängigkeit der CEA-Plasmawerte von der postoperativen Zeitspanne bei n=41 Patienten	75
Abbildung 31 :Abhängigkeit der CEA-Urinwerte von der postoperativen Zeitspanne bei n=43 Patienten	76

Herzlich danken möchte ich Herrn Prof.Dr.Klippel für die Überlassung des Themas, für die fürsorgliche Betreuung und das übersaus großzügige Entgegenkommen in vielen Fragen.

Danken möchte ich auch Herrn Prof.Dr. Hohenfellner (Direktor der Urologischen Klinik,Mainz) sowie Herrn Prof.Dr.Fischer(Direktor der Hämatologischen Abteilung) und Herrn Dr. Preiß (Oberarzt der Hämatologischen Abteilung) für die freundliche Erlaubnis, die Proben im hämatologischen Isotopenlabor bestimmen zu lassen.

Herrn Prof.Dr.Spranger und Herrn Prof. Dr.Schulte-Wiesermann (Direktor und Oberarzt der Kinderklinik, Mainz) bin ich ebenfalls zu Dank verpflichtet.

Für die freundliche Hilfe sowie die bereits erwähnten Vermittlungsbemühungen möchte ich - nicht zuletzt - Herrn Dr.Ermert (Kinderarzt, Mainz) und Schwester Hannelore (Diskonische Anstalten, Kreuznach) sowie Frau Schneider (Urologisches Labor, Universitätsklinik Mainz) für die Benutzung ihres Labors danken.

Lebenslauf

Ich, Daniela Axt, geb. 02.10.1959 in Mainz als Tochter von Margot und Robert Axt; von 1966-1969 Besuch der Grundschule in Mainz, dann Besuch des Frauenlobgymnasiums ab 1969, wo ich 1977 das vorzeitige Abitur ablegte.

1978 begann ich an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz das Studium der Humanmedizin, 1980 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung, 1981 legte ich den 1. Teil des Staatsexamens mit Erfolg ab.

Zur Zeit belege ich das 6.klinische Semester und werde 1983 den 2.Teil der Ärztlichen Prüfung ablegen.

Daniela Axt

Ergänzung des Lebenslaufes

Im Frühjahr 1983 heiratete ich den Medizinstudenten Peter Manz aus Münster, bevor ich für einige Monate nach Canada ging, um dort an einem elective program in den Fächern Urologie und Chirurgie am Health Science Centre in Winnipeg, Manitoba teilzunehmen.

1984 legte ich im März den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab, bevor ich das Praktische Jahr in Kaiserslautern begann. Nach Abschluß desselben legte ich im April 1985 den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab.

